

**Congrès de l'Association des Lactariums de France (ADLF)
Paris, 17 novembre 2017**

**Révision du Guide des Bonnes Pratiques
relatives au lait maternel issu des lactariums**

Premiers commentaires de l'ADLF

JC Picaud

**Révision de la Décision du 3 décembre 2007
définissant les règles de Bonnes Pratiques
relatives au lait maternel issu des lactariums**

**Agence nationale de sécurité du médicament et
des produits de santé (ANSM)**

Pôle inspection des produits biologiques 2

POLICY BRIEF

Ensuring equitable access to human milk for all infants

A comprehensive approach to essential newborn care

BOX 1. 2011 WHO RECOMMENDATIONS ON OPTIMAL FEEDING OF LOW-BIRTHWEIGHT INFANTS

WHAT TO FEED, CHOICE OF MILK:

1. Low-birthweight (LBW) infants, including those with very low birthweight (VLBW), should be fed mother's own milk
2. LBW infants, including those with VLBW, who cannot be fed mother's own milk, should be fed donor human milk (recommendation relevant for settings where safe and affordable milk-banking facilities are available or can be set up).

BOX 2. PROTECTING, PROMOTING, AND SUPPORTING BREASTFEEDING

The provision of donor human milk should be an alternative only following comprehensive lactation support and in cases when the mother's own milk is not (yet) available. An integrated approach is needed to ensure exclusive human milk feeding is prioritized for all infants as a strategy for protecting, promoting, and supporting breastfeeding.

ACTIONS TO IMPROVE NEWBORN CARE THROUGH THE PROVISION OF HUMAN MILK

Integrate the provision of donor human milk from HMBs into national strategies and policies as part of a comprehensive approach for Essential Newborn Care and improving breastfeeding, infant and child feeding, and nutrition.

GLOBAL POLICY THAT SUPPORTS THE PROVISION OF DONOR HUMAN MILK

Recognizing the benefits of using donor human milk over formula for sick and vulnerable newborns, WHO and other global health leaders have recommended the scale-up of HMBs to encourage provision of safe donor human milk as a strategy for improving neonatal health and survival. In 2008,

Global Breastfeeding Collective



November 2017

Objectifs

- Prendre en compte l'évolution du **contexte sanitaire** établissements et **retours d'expérience des inspections**
- Adapter les exigences réglementaires à
 - une démarche de **management du risque**
exigences pour les domaines critiques (conservation, pasteurisation) insuffisantes pour assurer la maîtrise des risques (contamination microbologique, détérioration des principes actifs)
 - orienter vers des **exigences d'objectifs** plutôt que de moyens
ex: utilisation de méthodes alternatives plus pertinentes pour les tests microbiologiques.
- Mieux **adapter le référentiel réglementaire à l'activité** des professionnels impliqués dans la gestion du lait de lactarium

Moyens

Projet de texte

- **Corps de texte**: principes organisationnels
Ex: Promotion du don
Entretien médical de sélection des donneuses
- **Annexes spécifiques**: spécifications techniques plus précises pour le management des risques

Améliorer la

- ✓ **Lisibilité**
- ✓ **Faisabilité / rapidité des évolutions** futures
Evolutions plus fréquentes sans affecter le corps du texte, processus plus simple.
Ex : nouvelles techniques de « pasteurisation »

Révision du Guide des Bonnes Pratiques de 2008

Préambule

Glossaire

I. Système de management de la qualité et du risque

1. Documentation
2. Contrôle de la qualité
3. Gestion des non-conformités
4. Auto-évaluation / audit

II. Personnel

III. Locaux et matériel

IV. Collecte des dons de lait maternel

V. Conservation du lait maternel

VI. Préparation

VII. Traitement du lait maternel

VIII. Qualification biologique des dons de lait maternel et libération des lots

IX. Libération des lots, distribution et délivrance

X. Transport

Annexe 1 : « Système d'information »

Annexe 2 : « Analyse microbiologique »

Annexe 3 : « Marqueurs biochimiques de la performance des procédés »

Annexe 4 : « Paramètres métrologiques des procédés des lactariums »

Annexe 5 : « Exigences d'hygiène de la donneuse »

Annexe 6 : « Contre-indications médicales des candidates au don »

Annexe 7 : « Algorithmes de traitement des sérologies des candidates au don »

Annexe 8 : « caractéristiques relatives à la lyophilisation »

ADLF groupe de travail

- DIRSON Emelyne (Rennes)
- Dr Crespin C. ADJIDÉ (Pharmacien CHU AMIENS)
- JOURAND Audrey (BORDEAUX)
- LEKE André (Amiens)
- PIERRAT Véronique (Lille)
- PARAT Sophie (Paris)
- GROGNET Séverine (Amiens)
- DEFORCEVILLE Mélanie (Amiens)
- LAMIREAU Delphine (Bordeaux)
- RIGOURD Virginie (Paris)
- BUFFIN Rachel (Lyon)
- BOSCHER Cécile (Nantes)
- LECOINTE Didier (CH SUD FRANCILIEN)
- VANHOVE (Tours)

Annexe 6 : CI médicales des candidates au don

Reprend les exigences de l'arrêté de 2009 sur [dons de sang](#)

- **infection bactérienne, fongique, parasitaire ou virale** transmise par :
 - *relations sexuelles à risques de la donneuse ou de son partenaire;
 - *séjour zones à risque d'infection transmissible notamment par voie vectorielle définies par l'Agence de Santé Publique.

- **infection par des agents transmissibles non conventionnels** 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 transplantation 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;
 - *séjour au Royaume-Uni > 1 an cumulé entre 1/1/1980 et 31/12/1996;

- **prise par la donneuse de produits toxiques, des stupéfiants, de tabac, d'alcool ou de médicaments** contre-indiqués pour le nourrisson.

CI médicales des candidates au don

Guide des Bonnes pratiques 2008

5 janvier 2008

JOURNAL OFFICIEL DE LA RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Texte 22 sur 165

- usage de drogues par voie intraveineuse ;
- relations à risques de la donneuse ou de son partenaire ;
- infections sexuellement transmissibles ;
- antécédent de transfusion de produits sanguins labiles et d'intervention chirurgicale ayant pu occasionner une transfusion ;
- antécédent de transplantation de tissus ou d'organes ;
- antécédent de neurochirurgie ;
- antécédent d'insémination artificielle sans contrôle préalable du donneur ;
- dialyse rénale ;
- antécédent de traitement par des hormones hypophysaires extractives avant 1986 et antécédents personnels ou familiaux de maladie neurovégétative ;
- voyage et/ou séjour au Royaume-Uni supérieur à 1 an cumulé dans la période du 1^{er} janvier 1980 au 31 décembre 1996.

Un questionnaire pré-don est renseigné par la candidate au don de lait de manière à obtenir les renseignements indispensables à la sélection des donneuses. Il est remis par la candidate au don de lait au médecin ou à la sage-femme qui 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 de l'enfant.

Annexe 6 : CI médicales des candidates au don

ANSM et DGS s'interrogent sur l'opportunité de détacher ces exigences de l'arrêté des bonnes pratiques pour en faire un **arrêté indépendant**.

- ✓ harmoniser les réglementations (lait & PSL)
- ✓ faciliter/coordonner évolutions (pathologies émergentes)

Référentiel pour la sélection des donneurs EFS Juillet 2016



Transposable

Transfusion
Transplantation
Maladies à Prion
Accident Exposition sang
Dispositifs médicaux
Acupuncture, mésothérapie
Piercing, tatouages

Non Transposable

Tabac, Alcool, Drogues

A adapter

Médicaments

Infections

Non traité

Dialyse rénale

Insem.artificielle

Annexe 6 : CI médicales des candidates au don

Avis ADLF

Il est nécessaire de garder ces exigences spécifiques sous la forme d'une **Annexe intégrée dans des Bonnes pratiques**

Annexe 2 : relative aux tests de microbiologie réalisés sur le lait maternel

Reprend les exigences figurant dans la GBP 2008

Actualisation en cours de préparation

- ✓ groupe d'experts pluridisciplinaires piloté par ANSM
- ✓ pour permettre une évolution dans le contexte des évènements ayant affecté dans les 2 dernières années, les lactariums de Caen et de Necker

Annexe 2 : relative aux tests de microbiologie réalisés sur le lait maternel

Avis ADLF

Rappels préalables

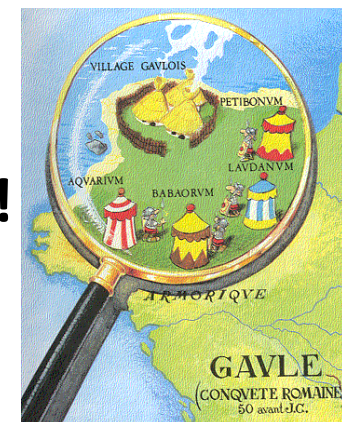
- ✓ Les tests microbiologiques effectués en France sont proches de ce qui est recommandé dans les **autres pays**
- ✓ Aucun cas d'infection à ***Bacillus Cereus*** due à l'ingestion de lait de lactarium n'a été rapportée, malgré des investigations extensives
- ✓ La qualité de la pasteurisation a pu être en cause dans la contamination du lait lorsque le matériel utilisé n'était pas adéquat.
ADLF 2015 : critères précis de qualification des **pasteurisateurs**
Cf. publication internationale: Buffin 2017

Annexe 2 : relative aux tests de microbiologie réalisés sur le lait maternel

Avis ADLF

- Nécessité absolue de **faire évoluer rapidement** ce chapitre
- Placer les recommandations sur ce sujet **en Annexe** du texte car
 - ✓ évolution rapide des techniques et connaissances
 - ✓ groupe de travail de l'ANSM

NB: ADLF à disposition pour participer
- Nécessité d'**harmoniser les pratiques (germes, seuils) avec celles des autres pays (Europe++)**, quand
 - ✓ ça paraît pertinent
 - ✓ il n'y pas de solides raisons de faire différemment!



Annexe 2 : relative aux tests de microbiologie

Comparaison aux données internationales

Table 1 Testing for microbial contamination of human milk <u>before pasteurization</u> in human milk banks according to guidelines published in 5 different countries				
France 2008	UK 2010–2012	North America 2013	Italy 2008–2010	South Africa 2011
<p><u>Testing of subbatches</u> (donations from the same donor) and <u>batches</u></p> <ul style="list-style-type: none"> In some HM banks, <u>sub-batches are tested for total aerobic flora</u> and kept in quarantine (+4°C) while waiting for the results. <ul style="list-style-type: none"> <u>Total aerobic flora $\geq 10^6$ CFU/mL?</u> <ul style="list-style-type: none"> Yes → Subbatches are destroyed No → Subbatches are grouped in batches and tested for total aerobic flora and <i>S aureus</i> before being pasteurized: If <u>total aerobic flora $> 10^6$ CFU/mL or <i>S aureus</i> $\geq 10^4$ CFU/mL?</u> <ul style="list-style-type: none"> Yes → discard batches No → deliver batches In some HM banks, <u>subbatches are not tested</u>, and then batches undergo the same bacteriologic testing before being packed in bottles and pasteurized. The batches are discarded if <u>total aerobic flora $\geq 10^5$ CFU/mL or <i>S aureus</i> $\geq 10^4$ CFU/mL</u>. <p>In all cases, while waiting for the results of testing, the milk is kept at + 4°C for 48 h or pasteurized immediately, frozen, and kept in quarantine until its compliance has been proven.</p>	<p>Test a sample from <u>each batch of pooled donor milk</u> for microbial contamination and discard if samples exceed a count of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Total viable microorganisms $> 10^5$ CFU/mL or</u> <u>Enterobacteriaceae $> 10^4$ CFU/mL or</u> <u><i>S aureus</i> $\geq 10^4$ CFU/mL</u> 	<p><u>No testing</u></p>	<p>Testing</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>At the first donation</u> When the donor does not seem to guarantee the appropriate <u>hygienic conditions</u> In any case, <u>periodically</u> in a <u>random manner</u> <p>The milk is discarded if it contains:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Total viable bacteria $> 10^5$ CFU/mL or</u> <u>Enterobacteriaceae $> 10^4$ CFU/mL or</u> <u><i>S aureus</i> $> 10^4$ CFU/mL</u> 	<p>Testing for microbial contamination should be done on an aliquot of milk from the <u>first donation of each donor</u> mother.</p> <p>If any contamination is found, milk must be discarded and milk from the donor mother must be rechecked with the subsequent donation.</p> <p>For community-based banks, a simpler test which is used by all the Brazilian Breastmilk Banks is known as <u>titratable acidity</u>.</p>

• Total viable microorganisms $\geq 10^5$ CFU/mL or
 • Enterobacteriaceae $\geq 10^4$ CFU/mL or
 • *S aureus* $\geq 10^4$ CFU/mL



Annexe 2 : relative aux tests de microbiologie

Comparaison aux données internationales

Table 2 Testing of <u>pasteurized human</u> milk for microbial contamination in human milk banks according to guidelines published in 5 countries				
<u>France</u> 2008	<u>United Kingdom</u> 2010-2012	USA & Canada 2013	<u>Italy</u> 2008-2010	South Africa 2011
<p><u>Systematic testing</u> for any microbial contamination Test: <u>0.5 mL</u> of undiluted milk on <u>blood agar</u> and incubation 48 h at 37°C.</p> <ul style="list-style-type: none"> Any batch with positive testing is destroyed. A documented analysis is performed in order to find the causes of recurrent contamination. Milk bottles are placed in quarantine after pasteurization and cooling and while waiting for the results of the testing. Milk bottles can be either stored at +4°C for no more than 48 hours and frozen at -18°C or frozen immediately at -18°C. 	<p><u>Regular testing</u></p> <ul style="list-style-type: none"> At least once a month or every 10 cycles, depending on which comes first, or On an ad-hoc basis if any new processes, equipment, or staff are introduced, or if there are concerns about any part of the process. 	<p>Bottle of milk used for testing should be chosen <u>randomly</u> and <u>discarded</u> after use</p> <p>Entire bottle of milk <u>randomly selected</u> from a batch or sample aliquots (<u>100 µL</u> of milk on <u>sheep blood agar</u> plates or plate count agar, results in CFU/100 µL)</p> <p><u>Any bacteriologic growth</u> is unacceptable for heat-processed milk</p> <p><u>Aerobic or standard plate</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <1 CFU/100 µL <ul style="list-style-type: none"> Dispense >5 CFU/100 µL <ul style="list-style-type: none"> Discard <u>Between 0.5 and 5 CFU/100 µL</u> <ul style="list-style-type: none"> "Indeterminate" <p>Test 2 additional bottles from the batch (same procedure) If negative: Dispense If positive: Discard</p>	<p><u>Regular testing</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Once a month, or Every 10 pasteurization cycles, or When there are concerns about the processing. <p>The milk must be discarded in case of <u>any kind of bacterial growth</u>.</p>	<p><u>Systematic testing</u> for microbial contamination. Test: <u>1 mL</u> of milk: enumeration of E coli and coliform colonies on Petrifilm EC plates.</p> <p>Test: <u>100 µL</u> of each sample to be plated onto <u>McConkey agar</u> and incubated for 24 h at 37°C. The following day a <u>semiquantitative count</u> will be performed. Only if required, will any suspicious colonies be further identified.</p> <p>If <u>any contamination</u> is found, milk must be discarded and milk from the donor mother must be rechecked with the subsequent donation.</p>

Volume de lait à tester? (0,5 mL? 1 mL? 100 µL?)
Seuils? (Any? 1 -5 CFU/100 µ L?)



Annexe 2 : relative aux tests de microbiologie

Questions diverses

Type de tests et responsabilité du biologiste

= Analyses de biologie humaine (et non pas de biologie médicale)

= Contrôles de fabrication (source COFRAC)

En cas accréditation de ce contrôle: norme NF EN ISO/CEI 17025, qui définit les responsables du laboratoire comme « **signataires de rapport d'essai** », c-a-d biologistes médicaux ou non (ex pharmaciens travaillant dans les unités d'hygiène hospitalière). Permet aux labos qui le souhaitent de s'engager dans l'accréditation.

MODIFICATIONS PROPOSEES

P14, L633: « sous la responsabilité d'un biologiste ou d'un signataire de rapport d'essai »

P14, L636: « le biologiste ou le signataire de rapport d'essai s'assure... »

P20, L935 et P21, L947: « la méthode d'ensemencement choisie par le biologiste ou le signataire de rapport d'essai ».

Annexe 2 : relative aux tests de microbiologie

Questions diverses

Conformité microbiologique

Pas une « stérilité »,

Faut-il parler de « conformité » et préciser un seuil?

NICE 2010 (UK): *"Discard pasteurized donor milk that has a total viable microbial count of 10 CFU/ml or more"*.

MODIFICATIONS PROPOSEES

P15, L652 et P21, L956 : « *Tout lot dont le contrôle après pasteurisation est ~~positif~~ non conforme est détruit* »

P15, L654 et P21, L959 : « *Une analyse documentée est réalisée afin d'identifier et traiter les causes potentielles de ~~contaminations~~ non-conformités répétées* ».

Annexe 2 : relative aux tests de microbiologie

Questions diverses

Quid des « Non conforme » Avant et « Conforme » Après, pour les lactariums qui font la bacterio Avant/Après au même moment?

Révision du GBP: Commentaires généraux de l'ADLF

Amélioration de la structuration du texte: **ANNEXES++**

Conditions d'évolution (rythme, modalités, ...) à préciser

Management du risque : lourd pour les structures actuelles

- ✓ Déjà en difficultés concernant l'encadrement (temps partagés avec activités de soins)
- ✓ Ne disposant pas de **personnel qualifié** pour ce travail (pharmacien spécialisé dans le management du risque, ingénieur de production,...)
- ➔ Danger réel de disqualification des LUI et de certains LUE+I
- ➔ **Nouvelles obligations nécessitant des évolutions (outil informatique, personnel)**

Evolution utiles de l'outil informatique

- **Interfaces** avec
 - ✓ Pasteuriseurs
 - ➔ Association automatique des courbes de pasteurisation aux lots
 - ✓ Enceintes réfrigérées
 - ✓ ± Analyseurs de lait
- **Carnet de vie du matériel**
 - ➔ Gérer des maintenances, cartographies...
- **Surveillance des processus de collecte**
- **Améliorer la gestion des lots**
 - ✓ Gérer les priorités en terme de lots à pasteuriser
 - Alerte si du lait cru approche la date limite d'utilisation
 - ✓ Permettre de différencier l'étape de libération et de délivrance

Révision du GBP: Commentaires détaillés de l'ADLF

Préambule

Glossaire

I. Système de management de la qualité et du risque

1. Documentation

2. Contrôle de la qualité

3. Gestion des non-conformités

4. Auto-évaluation / audit

II. Personnel

III. Locaux et matériel

IV. Collecte des dons de lait maternel

V. Conservation du lait maternel

VI. Préparation

VII. Traitement du lait maternel

VIII. Qualification biologique des dons de lait maternel et libération des lots

IX. Libération des lots, distribution et délivrance

X. Transport

Annexe 1 : « Système d'information »

Annexe 2 : « Analyse microbiologique »

Annexe 3 : « Marqueurs biochimiques de la performance des procédés »

Annexe 4 : « Paramètres métrologiques des procédés des lactariums »

Annexe 5 : « Exigences d'hygiène de la donneuse »

Annexe 6 : « Contre-indications médicales des candidates au don »

Annexe 7 : « Algorithmes de traitement des sérologies des candidates au don »

Annexe 8 : « caractéristiques relatives à la lyophilisation »

598 points

**→ demande de
délai à l'ANSM**

Révision du GBP: Commentaires détaillés de l'ADLF

Préambule

P1, L12: « ...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 la **permanence des soins (?)**. Les règles décrites... »

Glossaire

Manque la définition de « Autoévaluation »

P2, L65, Dossier de lot : comporte toutes les informations relatives à la préparation, au traitement, au conditionnement et aux contrôles du lot préparé ~~et prend en compte la conformité des processus de qualification des matériels, d'habilitation du personnel et de conservation des produits~~. Ce dossier

P2, L92, Habilitation : Processus permettant de formaliser les ~~responsabilités~~ **compétences** de la personne qui habilite et de la personne habilitée.

Révision du GBP: Commentaires détaillés de l'ADLF

[Fichier EXCEL](#)



2016

Transfusions de sang

Don ajourné de façon permanente

- ✓ ATCD de transfusion de PSL
- ✓ ATCD administration facteurs de coagulation (anomalie chronique de la coagulation)

Don autorisé

Situations particulières : Transfusion de PSL

- Si le donneur n'est pas certain d'avoir été transfusé, et que les circonstances évoquées suggèrent qu'il est improbable que le donneur ait été transfusé, don autorisé.
- Si le sujet a été transfusé à la naissance avec le sang de sa mère, don autorisé.
- Si la mère du sujet a été transfusée au cours de sa grossesse, et qu'il est certain qu'il ne s'agissait pas d'une transfusion in utero, don autorisé.
- Partenaires sexuels des sujets transfusés : don autorisé.

Transfusion autologue uniquement : don autorisé

Perfusion de médicaments dérivés du sang (albumine, immunoglobulines) : don autorisé si la pathologie à l'origine du traitement par albumine ou immunoglobulines n'est pas en soi un motif d'ajournement.

→ TRANSPOSABLE



Transplantation

Don ajourné de façon permanente

- ✓ Allogreffe ou Xénogreffe de tissus ou organes
- ✓ Dispositifs médicaux d'origine animale utilisés en odontologie ou en orthopédie en France avant le 25/3/1993

Don autorisé

- ✓ Greffe autologue de tissus ou organes
- ✓ Dispositifs médicaux d'origine animale utilisés en odontologie ou en orthopédie en France après le 25/3/1993

→ TRANSPOSABLE

Médicaments

Ajournement transitoire du don pendant une période correspondant à **5 fois la demie vie du médicament**

**→ Principe général transposable
MAIS nécessité d'une réflexion spécifique**
cf Groupe de travail en cours

Tabac

Autorisé

→ Non transposable