

Direction des contrôles

NOTE DE SYNTHÈSE RELATIVE AUX CONTRÔLES MICROBIOLOGIQUES SUR LES POUCHES MARETTE

Consécutivement à l'annonce du décès de trois nouveau-nés et d'un choc septique d'un quatrième nouveau-né au centre hospitalier de Chambéry, CHC et une déclaration de défaut qualité (suspicion de contamination) de poches de nutrition parentérale fabriquées le 28 novembre 2013 par la société « Pharmacie Marette », les laboratoires de contrôle de l'Ansm ont été sollicités afin de réaliser des analyses microbiologiques.

Ces contrôles ont porté sur :

- 2 poches en provenance directement du CHC
- 15 poches en provenance de l'hôpital Edouard Herriot de Lyon, HEH.

Le Centre Hospitalier de Chambéry a transmis 15 poches fabriquées chez "Pharmacie Marette" à l'Hôpital Edouard Herriot de Lyon afin que celui-ci réalise des analyses sur ces poches. Ces 15 poches ainsi que 2 poches restées au CHC étaient disponibles le 18/12/2013 lorsque l'ANSM a choisi de procéder aux analyses de ces poches dans ses laboratoires.

Les 17 poches disponibles ont été fabriquées les 28 novembre 2013 (9 poches), 2 décembre 2013 (4 poches) et 5 décembre 2013 (4 poches).

Analyses des poches reçues

La recherche d'une contamination microbiologique (bactéries, levures et moisissures) ainsi que la mesure du taux d'endotoxines¹ ont été effectuées sur les 17 poches reçues.

Le détail des résultats de ces analyses est disponible en annexe.

Une contamination microbienne par un germe gram – a été observée sur 6 prélèvements correspondants à des poches fabriquées le 28 novembre 2013. Sur ces 6 poches, 3 d'entre elles non entamées sont "présümées intègres".

La notion de poche "présümée intègre" est destinée à souligner que n'étant pas issues d'un prélèvement direct auprès de la « Pharmacie Marette », ces poches ont pu être manipulées puis refermées dans leur conditionnement secondaire. Dès lors leur intégrité ne peut être que présümée.

Il est à noter que les analyses n'ont pas démontré de contamination bactérienne sur 3 poches sur un total de 9 fabriquées le 28 novembre 2013 ainsi que sur 8 poches fabriquées les 2 et 5 décembre 2013.

En ce qui concerne la contamination bactérienne relevée sur les 6 poches fabriquées le 28 novembre 2013, il est apparu nécessaire de vérifier si celle-ci était de source unique.

¹ Les endotoxines sont des toxines présentes dans la paroi des bactéries de type gram – qui, une fois libérées, peuvent entraîner une fièvre voire un choc septique.

L'identification du germe gram – a été réalisée en utilisant successivement deux méthodes disponibles dans les laboratoires de l'Ansm :

- par la méthode Vitek basée sur le phénotype,
- par spectrométrie de masse basée sur le génotype.

Les 2 méthodes utilisées n'ont pas permis d'obtenir des résultats exploitables (résultats variables et peu probants).

Pour cette raison et afin de centraliser les identifications des souches également isolées à l'HEH et au CHC, les souches isolées à l'Ansm sur les 6 poches contaminées ont été envoyées à la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur de Paris².

Les résultats de la CIBU ont montré que les souches envoyées par l'Ansm sont identiques à celles isolées à l'HEH et au CHC (séquençage du gène *rpoB*). Cette nouvelle souche, non identifiée jusqu'alors, se situe entre deux genres d'entérobactéries de l'environnement contenant chacun une seule espèce: *Rahnella aquatilis* et *Ewingella americana*.

Conclusion des analyses microbiennes sur les poches Marette reçues du CH de Chambéry

Une contamination microbienne par une entérobactérie d'un nouveau genre a été observée sur 6 prélèvements. Il a également été observé un taux très élevé d'endotoxines dans ces prélèvements. Toutes les poches dont sont issus ces 6 prélèvements ont été fabriquées le 28 novembre 2013.

Les autres poches contrôlées, 3 fabriquées le 28 novembre 2013 et 8 fabriquées les 2 ou 5 décembre 2013 ne présentent pas de contamination bactérienne.

A noter également que tous les contrôles réalisés ultérieurement :

- sur d'autres poches pleines, prélevées directement chez « Pharmacie Marette » par les inspecteurs de l'Ansm,
- sur d'autres poches pleines, fabriquées chez « Pharmacie Marette » et recueillies auprès d'autres établissements hospitaliers,
- sur des poches vides, prélevées chez « Pharmacie Marette » et son fournisseur,

n'ont pas mis en évidence la présence de l'entérobactérie isolée sur les 6 poches recueillies à Chambéry.

Annexe : Détail des analyses effectuées sur les 17 poches Marette issues du CHC

² Cette cellule a pour mission de répondre aux « urgences biologiques spécialisées » notamment en cas d'épidémies qui peuvent mettre en danger la santé publique)

Annexe / Analyses effectuées sur les 17 poches Marette issues du CHC

| N° Poches | Date de fabrication | Ouvert ? Non entamé ? | Aspect produit | Examen direct | Numération bactéries + levures/moisissures | Endotoxines test quantitatif par ml |
|---------------|---------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|--|--|
| 106596 | 28/11/2013 | Ouverte | Incolore limpide | absence | < 10/ml | < 0,25 UI |
| 116598 | 28/11/2013 | Ouverte | Incolore limpide | absence | < 10/ml | < 0,2 UI |
| 126602 | 28/11/2013 | Ouverte | Incolore trouble léger | Présence bacilles | > 10⁶/ml bacille gram - | 24.000 UI |
| 136605 | 28/11/2013 | Ouverte | Incolore trouble léger | Présence bacilles | > 10⁶/ml bacille gram - | 40.000 UI |
| 146593 | 28/11/2013 | Non entamée | Incolore trouble léger | Présence bacilles | > 10⁶/ml bacille gram - | 10.000 UI |
| 156594 | 28/11/2013 | Non entamée | Incolore trouble léger | Présence bacilles | > 10⁶/ml bacille gram - | 22.000 UI |
| 166595 | 28/11/2013 | Non entamée | Incolore trouble léger | Présence bacilles | > 10⁶/ml bacille gram - | 34.000 UI |
| 176597 | 28/11/2013 | Ouverte | Jaune limpide | absence | < 10/ml | < 0,45 UI |
| 186607 | 28/11/2013 | Ouverte | Jaune trouble léger | Présence bacilles | > 10⁶/ml bacille gram - | 19.000 UI |
| 196623 | 02/12/2013 | Ouverte | Jaune limpide | absence | < 10/ml | < 0,25 UI |
| 206624 | 02/12/2013 | Ouverte | Jaune limpide | absence | < 10/ml | < 0,25 UI |
| 216625 | 02/12/2013 | Ouverte | Jaune limpide | absence | < 10/ml | < 0,25 UI |
| 226626 | 02/12/2013 | Ouverte | Jaune limpide | absence | < 10/ml | < 0,25 UI |
| 236606 | 05/12/2013 | Ouverte | Jaune limpide | absence | < 10/ml | < 0,25 UI |
| 246629 | 05/12/2013 | Ouverte | Jaune limpide | absence | < 10/ml | < 0,25 UI |
| 256627 | 05/12/2013 | Ouverte | Jaune limpide | absence | < 10/ml | < 0,25 UI |
| 266628 | 05/12/2013 | Ouverte | Jaune limpide | absence | < 10/ml | < 0,25 UI |

Les lignes en rouge correspondent aux poches contaminées

Réalisée selon les
chapitres 2.6.12 et 2.6.13
de la Pharmacopée
européenne

Realisé selon le
chapitre 2.6.14 de la
Pharmacopée
européenne