L'ANSM dresse un point de situation sur les investigations et les actions qu'elle a été amenée à mettre en œuvre suite aux **décès de trois nouveau-nés** survenus au **centre hospitalier de Chambéry** en décembre 2013. L'ANSM, en lien avec le Ministère des affaires sociales et de la santé, s'est mobilisée dès le 17 décembre 2013 pour réaliser les inspections, contrôles et pour prendre les mesures nécessaires afin de garantir la sécurité des patients.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été informée le 16 décembre 2013 par l'Agence régionale de santé Rhône-Alpes que 4 nouveau-nés hospitalisés au sein du centre hospitalier de Chambéry avaient présenté un tableau de choc septique, 3 d'entre eux en étant décédés. Outre leur admission dans le même service de réanimation de néonatalogie, ces quatre nouveau-nés avaient reçu des poches de nutrition parentérale fabriquées le même jour par la même entreprise (Pharmacie Marette).

LES PREMIERES MESURES ONT ÉTÉ DECIDEES IMMÉDIATEMENT PAR L'ANSM, LE 17 DECEMBRE

Dès le 17 décembre, **l'ANSM a procédé au retrait de toutes les poches fabriquées le 28 novembre** par le laboratoire Marette. Ce retrait a concerné 137 poches qui avaient été distribuées à 7 établissements de santé. Pour tous les établissements à l'exception de celui de Chambéry, les poches avaient toutes déjà été utilisées ou détruites à la date du rappel.

Une première inspection inopinée a immédiatement été diligentée. Elle a été conduite par deux inspecteurs de l'ANSM du 17 au 19 décembre 2013 au sein du laboratoire Marette situé à Courseulles sur Mer (Calvados). Une inspection a également été réalisée, le 19 décembre 2013, dans les locaux de deux sous-traitants du laboratoire Marette réalisant des opérations de contrôle microbiologique d'environnement.

Cette inspection a conduit à constater des conditions de fabrication qui ne respectaient pas strictement l'intégralité des bonnes pratiques de fabrication. Les non conformités constatées n'ont pas permis d'identifier la cause de la contamination des poches détenues par l'hôpital de

Chambéry.

LES CONTROLES MICROBIOLOGIQUES APPROFONDIS NÉCESSAIRES POUR CARACTERISER LA CONTAMINATION ONT ÉTÉ ENTREPRIS SANS DELAI

Les laboratoires de contrôle de l'ANSM ont procédé aux analyses microbiologiques des poches dès leur réception le 20 décembre. Ces contrôles ont porté sur les 17 poches disponibles au centre hospitalier de Chambéry. **L**
es résultats préliminaires obtenus dès le 24 décembre
ont conclu à une contamination bactérienne sur 6 des 17 poches, avec la mise en évidence d'un bacille gram négatif non identifiable à ce stade.

Ces souches ont été transmises à la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur, qui a informé l'ANSM de ses conclusions préliminaires le 7 janvier. Son rapport a confirmé la contamination par une même entérobactérie, non référencée à ce jour par la CIBU de l'Institut Pasteur.

Cette confirmation de la contamination par une même entérobactérie a entériné la probabilité d'une contamination par une source unique. La nature « environnementale » de cette bactérie et l'absence d'éléments raccordant cette souche à une infection nosocomiale ont conduit l'ANSM à décider, à titre de précaution et en accord avec la Ministre des Affaires sociales et de la Santé, **une mesure de suspension de l'activité. Cette mesure est entrée en vigueur le 8 janvier.**

L'ANSM EST VIGILANTE AUX SIGNALEMENTS CONCERNANT LES POCHES DE NUTRITION PARENTERALE FABRIQUEES PAR LA PHARMACIE MARETTE

A la date du 10 janvier, l'analyse des cas de pharmacovigilance référencés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance a conduit à identifier 2 autres cas qui ne sont pas survenus au centre hospitalier de Chambéry :

- 1 cas d'état septique survenu chez un nouveau-né, d'évolution favorable, avec une poche fabriquée à une autre date que le 28 novembre ;

- 1 cas de fièvre survenu chez un patient de 17 ans, d'évolution favorable, avec une poche fabriquée le 28 novembre. En dehors de ce cas et de ceux de Chambéry, aucun autre cas n'a été rapporté quant à l'utilisation des poches produites le 28 novembre.

Ce bilan ne tient compte que des cas déclarés au 10 janvier dans la base nationale de pharmacovigilance.

L'ANSM A ÉTÉ TOTALEMENT MOBILISÉE POUR CONDUIRE DES INVESTIGATIONS VISANT À IDENTIFIER LES ORIGINES POSSIBLES D'UNE TELLE CONTAMINATION

En l'absence de cause identifiée au sein du laboratoire Marette, les investigations se sont poursuivies en amont et en aval de la fabrication des poches :

- **Enquête sur les fournisseurs des spécialités entrant dans la composition des solutions de nutrition parentérale.** Cette enquête, réalisée du 8 au 10 janvier 2014, portant sur les lots des spécialités utilisées le 28 novembre 2013, n'a pas mis en évidence d'anomalie susceptible d'entraîner un risque pour la qualité microbiologique des produits.

- **Enquête sur les fournisseurs des dispositifs médicaux en contact avec le produit.** Cette enquête, réalisée du 8 au 10 janvier 2014, a porté sur les matériels en contact avec le produit (poches, seringues, aiguilles, ligne de remplissage, etc.). Elle n'a pas mis en évidence d'anomalie susceptible d'entraîner un risque pour la qualité microbiologique des produits.

Elle a toutefois conduit les inspecteurs de l'ANSM à réaliser, les 14 et 15 janvier 2015, une inspection inopinée de la société SARTORIUS STEDIM FMT SAS (Aubagne) qui fournit les poches pour nutrition parentérale ainsi que les lignes de remplissage. Cette inspection a montré que ces produits faisaient l'objet d'une stérilisation terminale, que les flux de produits étaient conçus pour éviter tout risque de confusion entre produits stérilisés ou non. Elle a néanmoins conduit à demander des améliorations des conditions de caractérisation et de maîtrise de la biocharge avant stérilisation.

- **Enquête relative au transport des poches destinées au centre hospitalier de Chambéry.** Cette enquête a été réalisée du 8 au 10 janvier 2014. L'analyse des différents enregistrements et des informations recueillies auprès des transporteurs, les sociétés STEF et TAXI COLIS NDA, a permis de conclure qu'il n'y avait pas eu de rupture de l'intégrité

des colis et que la chaîne du froid avait été respectée entre le 28 novembre et le 2 décembre, date de leur livraison au Centre hospitalier de Chambéry.

- **Inspection des 6 et 7 janvier 2014 de l'établissement pharmaceutique ACM PHARMA SAS** . L'inspection, qui a porté sur les conditions de réalisation des tests de stérilité des poches témoins de la société Pharmacie Marette, n'a pas mis en évidence d'écart majeur par rapport aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments.

- **Une nouvelle inspection du laboratoire Marette a été réalisée les 6 et 7 janvier** . Elle a conduit à confirmer les constats initiaux, sans que les approfondissements, notamment en matière de contrôle de l'environnement, ne permettent d'identifier une cause probable de cette contamination.

Compte tenu des procédures contradictoires prévues par la loi, les rapports définitifs concernant **l'ensemble de ces inspections seront finalisés mi-février 2014** .

L'ANSM S'ASSURE QUE CETTE BACTERIE N'ÉST PAS RETROUVEE DANS DES POCHES FABRIQUEES À D'AUTRES MOMENTS OU UTILISÉES SUR D'AUTRES SITES

Dans le cadre de la mise en quarantaine demandée lors de la suspension d'activité du laboratoire Marette, d'autres poches ont été prélevées directement chez Marette (15 poches composées de différentes formules, ainsi que des poches vides et des lignes de remplissage) à l'occasion d'une nouvelle inspection réalisée le 13 janvier. Des poches ont également été prélevées parmi les pharmacies hospitalières clientes du laboratoire Marette : 7 poches non périmées conservées dans 5 établissements différents et couvrant 3 dates de production différentes.

Des poches vides ont également été prélevées lors de l'inspection de la société SARTORIUS.

Les investigations en cours portent sur des essais de stérilité ou des recherches de contaminations sur tous ces prélèvements. A ce jour, les résultats des contrôles n'ont pas permis d'identifier l'origine de ce défaut qualité. **En effet, l'entérobactérie caractérisée par la CIBU et présente dans les 6 poches contaminées issues de Chambéry n'a pas été retrouvée à ce stade dans les prélèvements analysés.**

Au final, les investigations actuelles n'ont pas permis d'identifier définitivement les causes exactes de l'accident. Elles ont toutefois permis de constater que toutes les poches qui se sont avérées contaminées, ou qui ont été utilisées en dernier lieu chez les nourrissons décédés, avaient été produites dans une période de temps limitée au cours de la journée du 28 novembre.

Lire aussi

- Discours de Marisol Touraine lors de la conférence de presse du 24 janvier 2014 et le rapport de l'inspection de l'ARS Rhône Alpes (24/01/2014)
- Décès au Centre hospitalier de Chambéry : l'ANSM mobilisée auprès de Marisol Touraine pour assurer la sécurité des patients recevant une nutrition parentérale (Actualité du 09/01/14)
- Communiqué de Marisol Touraine décès de Milie, Théo et Chloé à l'hôpital de Chambéry (7 janvier 2014)
- Point d'information du Ministère des affaires sociales et de la santé sur les décès de Milie, Théo et Chloé à l'hôpital de Chambéry : les autorités sanitaires mobilisées ont déclenché de nouvelles inspections