

commission du codex alimentarius



ORGANISATION DES NATIONS
UNIES POUR L'ALIMENTATION
ET L'AGRICULTURE

ORGANISATION
MONDIALE
DE LA SANTÉ



BUREAU CONJOINT: Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROME Tél: +39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

Point 11 (a) de l'ordre du jour

CX/FH 04/12
Janvier 2004

PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES

COMITÉ DU CODEX SUR L'HYGIÈNE ALIMENTAIRE

Trente-sixième session

Washington D.C., États-Unis d'Amérique, 29 mars - 3 avril 2004

F

PROFIL DE RISQUE DE *ENTEROBACTER SAKAZAKII* ET D'AUTRES MICRO-ORGANISMES DANS LES PRÉPARATIONS EN POUDRE POUR NOURRISSONS

Préparé par les États-Unis d'Amérique et le Canada

Introduction

Les États-Unis et le Canada demandent qu'un point supplémentaire soit examiné lors de la 36^e session du CCFH sous le point de l'ordre du jour « Autres questions et travaux futurs ».

À sa 24^e session, le Comité du Codex sur la nutrition et les aliments diététiques ou de régime (CCNFSDU) a soulevé la question des pathogènes dans les préparations pour nourrissons. Il a été recommandé que le CCNFSDU soumette une demande au CCFH afin qu'il révisé le Code d'usages international recommandé en matière d'hygiène pour les aliments destinés aux nourrissons et enfants en bas âge (CAC/RCP 21-1979). Les révisions demandées aborderaient, entre autres, les inquiétudes concernant la présence de pathogènes dans les préparations pour nourrissons, y compris *Enterobacter sakazakii*. Les délégués et observateurs à la 24^e session du CCNFSDU ont soutenu cette recommandation à une écrasante majorité (Alinorm 03/26A, paragraphes 132-134).

À sa 33^e session, le CCFH a en général reconnu la nécessité d'une révision du Code d'usages en matière d'hygiène pour les produits à base d'œuf et du Code d'usages en matière d'hygiène pour les aliments destinés aux nourrissons et enfants en bas âge (Alinorm 01/13A, paragraphe 150). Les travaux de révision du Code d'usages pour les produits à base d'œuf ont commencé mais ce n'est pas le cas des travaux de révision du Code d'usages pour les aliments destinés aux nourrissons et enfants en bas âge.

À sa 35^e session, le CCFH a demandé que les États-Unis, en collaboration avec le Canada, actualisent le profil de risque décrit ci-dessus. L'objectif de cette actualisation consiste à intégrer toutes les nouvelles informations concernant *E. sakazakii* apparues depuis la rédaction initiale du profil de risque. Par ailleurs, l'actualisation vise à étendre le profil de risque pour aborder « d'autres pathogènes inquiétants qui peuvent être présents dans les préparations en poudre pour nourrissons, y compris *Clostridium botulinum*, *S. aureus*, et d'autres types de *Enterobacter*... »(17).

HISTORIQUE

Enterobacter sakazakii a été associé à un éventail d'affections graves et virtuellement mortelles, y compris la méningite, la bactériémie et l'entérocolite nécrosante (ECN) du nouveau-né, en particulier chez les nourrissons et les nouveau-nés. L'organisme est un bâtonnet à Gram négatif de la famille des *Enterobacteriaceae*, genre *Enterobacter*. Il était appelé « *Enterobacter cloacae* pigmenté de jaune » jusqu'en 1980, où il a été rebaptisé *Enterobacter sakazakii*. Les deux premiers cas connus de méningite ont été rapportés en 1961 par Urmenyi et al. (1). Par la suite, des cas de méningite, de septicémie et d'entérocolite nécrosante dus à *E. sakazakii* ont été rapportés dans le monde entier. Si la fréquence globale des infections à *E. sakazakii* semble être faible, les conséquences peuvent être désastreuses. Bien que la plupart des cas enregistrés aient frappé des nourrissons, on a rapporté des cas d'infections chez des enfants en bas âge mais aussi chez des adultes (2). En général, le taux de mortalité enregistré variait considérablement, atteignant 50% dans certains cas. Les infections à *E. sakazakii* sont apparues de manière sporadique et sous forme de poussées. C'est dans le cadre de ces dernières que l'on a établi un lien avec les préparations en poudre pour nourrissons, en particulier dans des unités néonatales de soins intensifs (3-6).

CHAMP D'APPLICATION ET RAISONNEMENT

Un certain nombre de poussées ayant provoqué des effets indésirables graves sur la santé et ayant entraîné des décès soulignent la nécessité de mieux gérer le risque présenté par *E. sakazakii* dans les préparations en poudre pour nourrissons. S'il n'est pas prouvé que les préparations en poudre pour nourrissons constituent la seule source de *E. sakazakii* provoquant une infection chez les nourrissons et les nouveau-nés, il s'agit de la seule source qui est bien documentée et qui requiert une stratégie de gestion des risques appropriée. Nos connaissances concernant *E. sakazakii* présentent de nombreuses lacunes, notamment concernant la population à risque, le véhicule d'exposition, la dose infectieuse, les facteurs de l'hôte augmentant la sensibilité et la pathogénie moléculaire de l'organisme lui-même. Toutefois, *E. sakazakii* est connu pour être présent dans une partie des préparations en poudre pour nourrissons, ces préparations ont été reliées au niveau épidémiologique à la maladie chez les nouveau-nés et la maladie peut être mortelle. Cela constitue une raison suffisante pour examiner sérieusement des stratégies appropriées de réduction de ce risque documenté.

COMBINAISON(S) PATHOGENE-PRODUIT INQUIETANTE(S)

Pathogène inquiétant: *Enterobacter sakazakii*

Description de l'aliment ou du produit alimentaire et/ou de la condition d'utilisation auquel/à laquelle ont été associés les problèmes provoqués par ce pathogène:

Les préparations en poudre pour nourrissons sont les aliments qui ont été reliés aux infections à *E. sakazakii*. En 1988, Muytjens et al (7) ont rapporté une récupération de *Enterobacteriaceae* dans plus de 50% de 141 préparations en poudre pour nourrissons dans 35 pays. *E. sakazakii* a été récupéré dans 20 produits (14%). Tous ces produits respectaient les normes du Codex Alimentarius étant donné que la concentration des organismes ne dépassait pas 1 unité formant colonie (CFU)/gramme de poudre. Plus récemment, Nazarowec-White et Farber (8) ont étudié l'incidence de *E. sakazakii* dans les préparations en poudre pour nourrissons obtenues de cinq fabricants différents vendant au détail sur le marché canadien. Un total de 120 échantillons (boîtes) provenant de différents lots fabriqués à des jours différents ont été obtenus et examinés. *E. sakazakii* a été cultivé à partir de 8 boîtes de produit à des niveaux atteignant en moyenne, dans les échantillons positifs, 0,36 CFU/100g. Il y a eu un certain nombre de poussées d'infections à *E. sakazakii* chez les nouveau-nés attribuées à des préparations en poudre pour nourrissons dans lesquelles des organismes identiques étaient isolés chez des nouveau-nés malades et dans des boîtes de préparation non ouvertes (voir plus loin).

DESCRIPTION DU PATHOGENE ET DU PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE

Le pathogène

Enterobacter sakazakii est un bâtonnet à Gram négatif de la famille des *Enterobacteriaceae*, genre *Enterobacter*. Il était appelé « *Enterobacter cloacae* pigmenté de jaune » jusqu'en 1980, où il a été rebaptisé *Enterobacter sakazakii*. On connaît peu de choses des mécanismes de virulence spécifiques mais l'organisme semble avoir tendance à infecter le système nerveux central pour provoquer une méningite, des kystes ou des abcès cérébraux. Par la suite, un retard de croissance et une hydrocéphalie sont des séquelles reconnues (2). *Enterobacter sakazakii* a également été associé à l'entérocolite nécrosante dans au moins une poussée en Europe (4). Concernant la résistance à la chaleur, Nazarowec-White et Farber (9) ont rapporté dix souches canadiennes de *E. sakazakii* (5 isolats cliniques et 5 isolats alimentaires) pour lesquels ils ont fixé la résistance à la chaleur à 52, 54, 56, 58 et 60°C dans des préparations en poudre reconstituées pour nourrissons. Des valeurs de D de 54,8/23,7/10,3/4,2/2,5 min ont été obtenues respectivement pour chaque température. La valeur de z totale calculée était de 5,82°C. Ils ont conclu que, comparé aux valeurs de D de plusieurs types de *Enterobacteriaceae* dans les produits laitiers, *E. sakazakii* semblait être l'organisme résistant le mieux à la chaleur. Cet avis a été soutenu par au moins un cas d'isolation de *E. sakazakii* dans des sources thermales (10).

Le problème de santé publique

E. sakazakii a été isolé dans un éventail de produits stériles, y compris le sang et le liquide céphalo-rachidien chez des êtres humains présentant des affections cliniques semblables aux infections à Gram négatif. Si *E. sakazakii* peut provoquer une maladie chez des personnes dans toutes les tranches d'âge, la majorité des personnes touchées sont des nourrissons de moins de 2 mois. On a rapporté 50 cas environ chez des nourrissons de moins de 60 jours. Les données concernant ces nourrissons sont incomplètes mais celles dont nous disposons indiquent qu'environ trois quarts d'entre eux avaient un poids à la naissance <2500 g et que trois quarts était des prématurés nés à moins de 37 semaines de grossesse. L'une des principales questions est la sensibilité des nourrissons nés à terme. On a rapporté des cas chez des nourrissons nés à terme et si certains présentaient des anomalies congénitales sévères (par ex. déficience du tube neural, syndrome de Down), d'autres ne présentant aucun signe d'immunodéficience ont souffert d'un sepsis ou d'une méningite à *E. sakazakii* (2).

Le taux de mortalité d'une infection à *E. sakazakii* a été rapportée comme étant >50% mais ce chiffre est tombé à <20% au cours des dernières années. Si la maladie répond en général au traitement antibiotique, un certain nombre d'auteurs ont rapporté une augmentation de la résistance aux antibiotiques utilisés en général pour le traitement initial d'une infection supposée à *Enterobacter*. On a également rapporté des β -lactamases et de la céphalosporinase dans *E. sakazakii* (11). Même dans le cadre d'organismes sensibles, les séquelles neurologiques à long terme sont reconnues (2, 12).

Si le réservoir de *E. sakazakii* est inconnu dans de nombreux cas, un nombre croissant de rapports suggèrent que les préparations de lait en poudre pour nourrissons jouent le rôle de véhicule de l'infection (3-6). Au cours de plusieurs enquêtes concernant des poussées d'infections à *E. sakazakii* chez des nouveau-nés dans des unités néonatales de soins intensifs, les enquêteurs ont pu montrer que la souche de *E. sakazakii* récupérée chez des nouveau-nés malades ne pouvait être distinguée de la souche récupérée dans des boîtes non ouvertes de préparations pour nourrissons utilisées pour l'alimentation des nouveau-nés (4-6). Ces rapports suggèrent fortement que les préparations pour nourrissons contaminées de manière intrinsèque par *E. sakazakii* étaient à l'origine de l'infection chez les nouveau-nés qui sont tombés malades par la suite.

En plus des preuves de laboratoire corroborant le fait que les préparations pour nourrissons contaminées sont à l'origine des infections dans les poussées de maladie, des associations épidémiologiques, confirmées par la suite par des laboratoires, ont également été établies. Trois cas d'infections de nouveau-nés provoquées par *Enterobacter sakazakii* ont été rapportés en Islande (5, 12). Ces infections se sont produites sur une période de 9 mois en 1986 et 1987. Deux des nouveau-nés, qui étaient normaux à la naissance, ont survécu mais avec des dommages cérébraux. Le troisième, qui souffrait du syndrome de Down et de graves malformations cardiaques, est décédé. *E. sakazakii* n'a pas été isolé dans l'environnement du service de néonatalogie ou

dans la cuisine où le lait est préparé, mais il s'est développé à partir de plusieurs lots de préparations de lait en poudre utilisés à l'hôpital. Les souches de *E. sakazakii* isolées chez les nouveau-nés ne pouvaient être distinguées des 22 souches qui se sont développées dans les préparations. Une combinaison de méthodes de typage (analyse plasmidique, antibiogrammes, analyse du chromosome par endonucléases de restriction, ribotypage et électrophorèse des isoenzymes) ont été utilisées pour examiner les isolats provenant de chaque poussée ainsi que leur parenté. Les résultats du typage ont été différents selon les poussées mais dans chacune d'entre elles, les isolats provenant des patients et ceux provenant des préparations présentaient le même modèle de typage. Les seules exceptions étaient les antibiogrammes par disque, qui différaient souvent d'un isolat à l'autre au sein des colonies choisies. L'analyse plasmidique, l'analyse du chromosome par endonucléases de restriction, le ribotypage et l'électrophorèse des isoenzymes se sont tous révélés être des méthodes de typage épidémiologique efficaces pour *E. sakazakii*, en particulier lorsqu'elles étaient utilisées en combinaison. En utilisant ce schéma de typage, les auteurs ont confirmé que la source de l'infection était *E. sakazakii* dans des préparations en poudre pour nourrissons contaminées de manière intrinsèque (12).

Simmons et al (3) ont rapporté une poussée d'infection et de colonisation par *E. sakazakii* chez des nouveau-nés liée à une préparation pour nourrissons contaminée lors du processus de fabrication. La poussée s'est produite dans une unité néonatale de soins intensifs de 20 lits pendant une période de 6 semaines en 1988, et a touché quatre enfants au total. Trois nourrissons présentaient un sepsis et trois présentaient une diarrhée sanglante; tous les patients ont répondu aux antibiotiques administrés par voie intraveineuse et se sont rétablis sans complications. Le *E. sakazakii* isolé dans la préparation avait le même profil plasmidique et le même profil isoenzymatique que ceux isolés chez les patients.

Van Acker et al (4) ont décrit une poussée d'entéocolite nécrosante survenue dans une unité néonatale de soins intensifs. Douze nouveau-nés au total ont développé une entéocolite nécrosante en juin-juillet 1998. Pour deux d'entre eux, des jumeaux, la maladie s'est révélée fatale. *E. sakazakii* a été isolé dans le prélèvement stomacal, sur l'écouvillon anal et/ou dans le prélèvement sanguin chez 6 des 12 nouveau-nés. Un examen des méthodes d'alimentation a révélé que 10 des 12 patients étaient nourris par voie orale avec la même marque de préparation de lait en poudre. *E. sakazakii* a été isolé dans les préparations en cause ainsi que dans plusieurs boîtes non ouvertes d'un même lot. Le typage moléculaire par PCR à amplification aléatoire (AP-PCR) a confirmé, bien que partiellement, la similarité des souches entre les isolats du lait et ceux des patients. Les enquêteurs ont décrit ce qui s'est révélé être un test de reprise par inadvertance du traitement avec la préparation en cause. Cela s'est produit après qu'une décision ait été prise d'arrêter d'utiliser cette préparation particulière dans l'unité néonatale de soins intensifs le 10 juillet 1998, immédiatement après que les enquêteurs aient suspecté un lien éventuel entre cette préparation, *E. sakazakii* et le développement d'une entéocolite nécrosante. Toutefois, étant donné que les cultures initiales ont démontré la présence de *E. sakazakii* uniquement dans le lait préparé et non dans la poudre originale, la préparation a été remise sur le marché le 20 juillet 1998. Un patient ayant reçu la préparation remise sur le marché a développé des symptômes d'entéocolite nécrosante le 23 juillet 1998 et *E. sakazakii* a été isolé dans son prélèvement stomacal et sur l'écouvillon anal. Parallèlement, d'autres cultures ont démontré la contamination intrinsèque du lait en poudre par *E. sakazakii*, y compris un profil moléculaire identique de *E. sakazakii* récupéré à partir de ce nouveau cas et de la poudre provenant d'une boîte non ouverte. À partir de ce moment, l'alimentation avec cette préparation a été suspendue et aucun autre cas d'entéocolite nécrosante n'est apparu.

Le rapport van Acker (4) est également remarquable car il a démontré que des niveaux relativement faibles de *E. sakazakii* étaient présents dans les échantillons de préparations de lait en poudre identifiées comme étant à l'origine de la poussée. Par exemple, les données fournies par le fabricant concernant le contrôle de la qualité microbiologique pour le lot de préparations en cause ont démontré que parmi les cinq échantillons analysés, un présentait 20 coliformes/g tandis que les quatre autres présentaient moins de 1 coliforme/g. Ces résultats répondaient aux exigences du Codex Alimentarius (un minimum de quatre échantillons sur cinq échantillons contrôlés présentant <3 coliformes/g et un maximum d'un échantillon sur cinq échantillons contrôlés avec >3 mais ≤20 coliformes/g) (7) mais pas aux exigences de la législation belge (c.-à-d., < 1 coliforme/g dans tous les échantillons contrôlés) (4). Après l'incident, les installations de fabrication de ce produit ont été modernisées, des mesures d'hygiène adéquates ont été prises et des normes plus strictes de mise sur le marché de produits diététiques (<0,3 coliforme/g, 0 isolat de *E. sakazakii*/10 g) ont été appliquées par le fabricant.

Une poussée plus récente de colonisation et d'infection par *E. sakazakii* s'est produite dans une unité néonatale de soins intensifs dans le Tennessee en 2001(6). Dans ce cas, les enquêteurs ont prouvé une association importante au niveau statistique entre l'infection/colonisation par *E. sakazakii* et l'ingestion de préparations de lait en poudre. En particulier, dans cette étude, les enquêteurs ont démontré que les neuf nourrissons infectés/colonisés par *E. sakazakii* avec été nourris avec une certaine préparation, par rapport à 21 des 40 enfants qui n'était pas infectés/colonisés par *E. sakazakii* (P = 0,008).

La récupération de *E. sakazakii* à partir d'échantillons de préparations en poudre pour nourrissons a été rapportée dans au moins une étude portant sur les préparations produites au niveau commercial. Par exemple, dans un examen d'un total de 141 préparations en poudre différentes obtenues dans 35 pays pour la détection de types de *Enterobacteriaceae*, Muytjens et al. (7) ont cultivé *E. sakazakii* à partir de 20 préparations (14% des 141 préparations); les préparations dans lesquelles *E. sakazakii* a été récupéré étaient commercialisées dans 13 pays et fabriquées par différents fabricants. Il est important de noter que toutes les préparations testées respectaient la recommandation de la FAO (1977) concernant le nombre de coliformes bactériennes dans des préparations en poudre pour nourrissons (moins de 3 UFC/g). Il est toutefois intéressant que les enquêteurs aient spéculé sur le fait que ces préparations en poudre pouvaient servir de réservoirs pour de futures poussées. Il a été suggéré que la forte résistance à la chaleur de *Enterobacter* spp., comparé à d'autres types de *Enterobacteriaceae*, pouvait éventuellement expliquer leur taux de prévalence élevé dans le lait en poudre et les préparations lactées (9).

Si les exemples précités ont abordé la contamination intrinsèque des préparations en poudre pour nourrissons par *E. sakazakii*, la contamination extrinsèque a également été associée à des maladies chez des nourrissons. Dans un cas, un mélangeur utilisé pour la réhydratation et les préparations réhydratées s'est révélé être contaminé par *E. sakazakii* (13). Dans un autre cas, un mélangeur contaminé fissuré utilisé pour préparer des produits en poudre a été mis en cause dans une poussée qui a touché deux nourrissons. Il s'agissait d'un cas de sepsis et d'un cas de sepsis et de méningite compliqué par un infarctus cérébral. Par ailleurs, trois cas de colonisation intestinale ont été identifiés (14, 15).

PRODUCTION, TRAITEMENT, DISTRIBUTION ET CONSOMMATION D'ALIMENTS

Les préparations en poudre pour nourrissons, qui ne sont pas des produits stériles, présentent un intérêt pour ce profil de risque. *E. sakazakii* est considéré comme un organisme environnemental et en tant que tel, il est susceptible d'être présent dans des établissements de fabrication ainsi qu'à la maison. L'épidémiologie moléculaire a clairement démontré que la présence de *E. sakazakii* dans des préparations en poudre a provoqué de graves maladies chez l'homme. On ne sait pas encore à quelle étape du processus de fabrication les organismes pénètrent dans les préparations en poudre. Dans certains cas toutefois, la contamination semble avoir découlé du matériel utilisé pour la préparation des produits en cuisine.

On sait peu de chose des taux de développement des différents isolats de *E. sakazakii* dans des préparations mais il est probable que les isolats se développent facilement dans des préparations maintenues à température ambiante pendant des périodes prolongées. Nazarowec-White et Farber (8) ont rapporté que les températures minimales pour le développement de *E. sakazakii* dans des milieux de culture variaient entre 5,5°C et 8°C; toutefois, il ne s'est pas développé à 4°C. Ces auteurs ont également rapporté que les durées de production de *E. sakazakii* à 10°C variaient entre 4h18 et 5h52. Ils ont conclu que, du fait de sa durée de production et son temps mort relativement courts, même des faibles niveaux de *E. sakazakii* pouvaient poser un problème de sécurité. Partant, un entreposage inadéquat des préparations en poudre reconstituées pour nourrissons à température ambiante, par ex., sur une table de nuit pour l'alimentation nocturne, pouvait permettre le développement de *E. sakazakii*. Le manque d'informations spécifiques sur la dose infectieuse et la vitesse de développement de l'organisme complique l'identification des effets indésirables sur la santé que présente un certain niveau de contamination des préparations en poudre. Plusieurs approches ont été proposées pour minimiser le risque découlant de l'utilisation de préparations en poudre pour nourrissons. Il s'agit, entre autre, de la préparation d'une petite quantité seulement de préparation reconstituée pour chaque repas afin de réduire la quantité et la durée au cours de laquelle la préparation est maintenue à température ambiante pour la consommation, de la minimisation du temps de maintien, que ce soit à température ambiante ou au réfrigérateur, avant que la préparation reconstituée soit administrée et de la minimisation du « temps de pose » (c.-à-d., la période au cours de laquelle une préparation est à température ambiante dans le sac d'alimentation et dans les tubes connexes lors de l'alimentation par voie entérale). Certains ont suggéré

l'utilisation d'eau chauffée pour reconstituer la préparation mais cela a soulevé des questions quant à la sécurité du nourrisson (ou du manipulateur s'il s'agit d'eau bouillante), à la destruction des substances nutritives et aux inconnues concernant la résistance à la chaleur de l'organisme.

Il y a un manque d'informations concernant l'écologie microbienne de *E. sakazakii*. Muytjens et Kollee ont rapporté qu'ils n'étaient pas en mesure d'isoler l'organisme dans l'eau de surface, le sol, la boue, le bois pourri, le grain, les excréments d'oiseaux, les rongeurs, les animaux domestiques, le bétail ou le lait de vache cru (16). Ainsi, la niche précise de *E. sakazakii* n'est pas claire.

AUTRES ELEMENTS DU PROFIL DE RISQUE

Les rapports publiés sur des infections à *E. sakazakii* proviennent en grande partie de pays développés et même là, il est probable qu'un grand nombre d'infections ne soient pas rapportées. Le nombre peu élevé de rapports sur les pays en développement est probablement dû au manque de reconnaissance du problème plutôt qu'à l'absence de la maladie. Le problème est probablement sans doute même plus important dans les pays en développement, où le nettoyage et l'entretien du matériel sont plus problématiques, dans les établissements de fabrication comme dans les hôpitaux. Le nombre d'enfants sensibles est également susceptible d'être plus élevé dans les pays en développement.

BESOINS ET QUESTIONS EN MATIERE D'EVALUATION DES RISQUES (ACTUALISES)

Les principaux besoins liés au risque posé par la présence de *E. sakazakii* dans les préparations pour nourrissons sont les suivants:

- Y a-t-il des populations sensibles à *E. sakazakii* dans des préparations en poudre? Si oui, quelles sont-elles?
- Quel est le niveau acceptable de contamination par *E. sakazakii* des préparations en poudre pour nourrissons? Varie-t-il en fonction de l'âge et de l'état immunitaire du consommateur?
- Quelles sont les stratégies adéquates de gestion des risques pour maîtriser *E. sakazakii* dans les établissements de fabrication, dans les hôpitaux et à la maison?
- Dans quelle mesure les pratiques hospitalières contribuent-elles à la contamination (primaire ou supplémentaire) du produit préparé?
- Dans quelle mesure les pratiques d'alimentation et les systèmes d'administration de produits préparés contribuent-ils au risque d'infection?
- Dans quelle mesure les fortifiants lactés en poudre pour la consommation humaine contribuent-ils au risque d'infection?

À l'heure actuelle, les connaissances scientifiques sont suffisantes pour procéder à une évaluation quantitative des risques. Toutefois, cette nouvelle inquiétude en matière de santé publique alimentaire tirerait profit d'une évaluation officielle des risques liés à cette combinaison pathogène-produit, y compris un examen des mesures de maîtrise disponibles et de leur efficacité probable pour améliorer la santé publique.

INFORMATIONS DISPONIBLES ET PRINCIPALES LACUNES

Les informations sur *E. sakazakii* sont limitées à un nombre relativement peu élevé de rapports de cas sporadiques et de poussées. À l'heure actuelle, il n'y a pas de surveillance active de *E. sakazakii*. Aucune évaluation des risques n'a été entreprise pour *E. sakazakii* dans les préparations en poudre pour nourrissons. S'il y a de nombreuses lacunes, dont certaines ont déjà été mentionnées, les lacunes suivantes figurent parmi les plus importantes:

- Quelles sont les populations de nourrissons sensibles à la présence de *E. sakazakii* dans les préparations pour nourrissons?
- Quelles sont les différences en matière de virulence, de résistance à la chaleur et de cinétique de développement entre les différents isolats de *E. sakazakii*?

- Quelle est la dose infectieuse de *E. sakazakii* et dans quelle mesure cette dernière varie-t-elle selon les populations sensibles?

CONCLUSIONS

E. sakazakii est une nouvelle infection qui a été clairement reliée à la consommation de préparations en poudre contaminées pour nourrissons. La maladie provoquée par *E. sakazakii* est souvent grave et virtuellement mortelle, avec de graves séquelles à long terme chez les personnes qui se rétablissent, en particulier si l'infection a touché le système nerveux central. Le risque d'infections virtuellement mortelles semble être le plus élevé chez les nouveau-nés dans des établissements hospitaliers, en particulier chez les nouveau-nés immunodéprimés et/ou ceux ayant un faible poids à la naissance. Si le risque peut diminuer pour les nourrissons plus âgés, des rapports indiquent qu'il subsiste un certain risque pour cette population plus âgée découlant de la consommation de préparations en poudre contaminées par *E. sakazakii*. En dehors de la sensibilité du patient, les facteurs dont on sait peu de chose et qui peuvent augmenter le risque sont, entre autres, le niveau de contamination de la préparation, la stabilité thermique, le niveau de développement bactérien, la dose infectieuse et la virulence du pathogène. Les préparations en poudre ne sont pas des produits stériles et des stratégies de gestion des risques doivent être développées afin d'aborder la présence de *E. sakazakii* dans ces produits.

ACTIONS RECOMMANDÉES DE GESTION DES RISQUES

Vu l'état actuel des connaissances concernant ce nouveau pathogène d'origine alimentaire, il est recommandé que le Comité du Codex sur l'hygiène alimentaire entreprennent les actions suivantes en matière de gestion des risques:

- Le CCFH doit désigner le Code d'usages international recommandé en matière d'hygiène pour les aliments destinés aux nourrissons et enfants en bas âge comme le prochain code d'usages devant être actualisé et il doit demander l'autorisation de la Commission du Codex Alimentarius de lancer ces nouveaux travaux. Le CCFH doit établir un groupe de travail pour rédiger le code d'usages révisé pour examen lors de la prochaine session du CCFH. La révision du code doit tenir pleinement compte du problème posé par la présence de *E. sakazakii* dans les préparations en poudre pour nourrissons.
- Le CCFH doit demander que la FAO/OMS lancent une consultation d'experts pour articuler l'état actuel des connaissances scientifiques en matière de *E. sakazakii* et identifier et évaluer des stratégies potentielles de réduction du risque. Dans la mesure du possible, la consultation doit aborder l'impact de ce nouveau pathogène dans le cadre d'une analyse des risques, y compris les domaines identifiés dans les sections sur les besoins en matière d'évaluation des risques et les informations disponibles. Toutefois, une évaluation quantitative détaillée des risques microbiens n'est pas obligatoire à l'heure actuelle.
- Le CCFH doit encourager les États membres et les agences internationales en matière de santé à renforcer leurs activités de surveillance et de recherche concernant ce micro-organisme.

ACTUALISATION DU PROFIL DE RISQUE DE *E. SAKAZAKII* DANS LES PRÉPARATIONS EN POUDRE POUR NOURRISSONS (APRÈS LA 35^E SESSION DU CCFH)

À sa 35^e session (24 janvier-1^{er} février 2003), le CCFH a demandé que les États-Unis, en collaboration avec le Canada, actualisent le profil de risque décrit plus haut. L'objectif de cette actualisation consiste à intégrer toutes les nouvelles informations concernant *E. sakazakii* apparues depuis la rédaction initiale du profil de risque. Par ailleurs, l'actualisation vise à étendre le profil de risque pour aborder « d'autres pathogènes inquiétants qui peuvent être présents dans les préparations en poudre pour nourrissons, y compris *Clostridium botulinum*, *S. aureus* et d'autres types de *Enterobacter*... »(17).

Le Comité consultatif de l'alimentation de la FDA (Food and Drug Administration) américaine s'est réuni les 18 et 19 mars 2003 (*Réunion sur la contamination des préparations en poudre pour nourrissons par Enterobacter sakazakii*). La réunion publique regroupait des experts ayant de l'expérience en pédiatrie, épidémiologie, gastro-entérologie, nutrition et microbiologie ainsi que des représentants de l'industrie et des associations de consommateurs. La transcription complète de la réunion ainsi que les présentations de diapositives sont disponibles sur le site web de la FDA [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cfsan03.html] (en anglais). Une copie du compte rendu analytique (Annexe 1) et du tableau, Liste-tableau des cas d'infection à *Enterobacter sakazakii* chez les nourrissons rapportés par des documents en anglais approuvés par les pairs (Annexe 2) sont joints.

Le Comité consultatif a conclu:

« Oui, il y a un risque [de maladie à E. sakazakii due à la consommation de préparations en poudre contaminées pour nourrissons]. Les populations à risque sont les nourrissons nés avant terme, après moins de 36 semaines de grossesse, jusqu'à l'âge de 4 à 6 semaines, les nourrissons immunodéprimés de tout âge et les nourrissons nés à terme et hospitalisés dans des unités néonatales de soins intensifs de niveau 2 et 3. Il faut tout mettre en œuvre pour éviter d'alimenter ces nourrissons à risque avec des préparations en poudre pour nourrissons. L'utilisation de préparations en poudre pour ces nourrissons à risque ne doit être envisagée que lorsqu'il n'y a aucun produit liquide approprié.

Il y a probablement un risque faible, mais pas encore quantifié, pour les nourrissons nés à terme et en bonne santé, qui ne peut être décrit en l'absence de données à l'heure actuelle. »

Le Comité est allé plus loin et a suggéré des stratégies d'intervention dans les procédés de fabrication, y compris des programmes préalables pour garantir la qualité microbienne des matières premières, la conception de l'hygiène et l'entretien du matériel, ainsi que des programmes HACCP améliorés avec contrôle. Il a également encouragé le développement d'un programme d'analyse microbienne et la préparation de documents d'information à joindre aux préparations et conçus à l'intention des prestataires de soins pour les nourrissons à risque. Il a déclaré que « les informations disponibles sont insuffisantes pour permettre la spécification d'un niveau admissible plus faible de détection microbienne de *E. sakazakii* dans les préparations en poudre pour nourrissons ». Le Comité a conclu en identifiant une liste de lacunes et de priorités de recherche nécessaires pour mieux aborder le problème de santé publique aux États-Unis.

Depuis janvier 2003, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) américain a prévu une consultation pour l'enquête sur trois infections sporadiques à *E. sakazakii* chez des nourrissons. Bien que l'on n'ait pas confirmé que les préparations en poudre pour nourrissons étaient le véhicule de transmission dans ces cas, elles ne peuvent pas non plus être écartées. Un récipient ouvert de préparation pour nourrissons associée à un cas, soumis à une électrophorèse en champ pulsé, a révélé au moins quatre souches de *E. sakazakii* dans les colonies choisies. Deux cas étaient inhabituels dans la mesure où les deux nourrissons vivaient à leur domicile et que l'un d'entre eux, âgé de 8 mois, était né à terme et en bonne santé (C. Braden, CDC, communication personnelle). Le CDC établit une collection d'isolats cliniques de *E. sakazakii* ainsi qu'une base de données de leurs modèles d'électrophorèse en champ pulsé. Le CDC partage cette collection

et cette base de données avec le laboratoire de la FDA responsable de la culture et de l'électrophorèse en champ pulsé de *E. sakazakii* à partir de préparations pour nourrissons.

La FDA américaine a également présenté des données lors de la réunion du Comité consultatif provenant d'une étude sur le terrain des fabricants de préparations en poudre pour nourrissons. Vingt-deux échantillons de produits finis ont été prélevés et cinq d'entre eux (22,7%) étaient positifs au niveau le plus faible (0,3 CFU/100 g) de l'analyse quantitative. En plus des échantillons de produits finis, des ingrédients ont également été mis en culture et l'un des 38 échantillons de glucide (2,6%) et l'un des 31 échantillons de protéine (3,2%) étaient positifs. Il n'y avait aucun lien entre un résultat positif et la méthode de fabrication, c.-à-d., mélange humide-séchage par atomisation/mélange sec, ou le type de préparations, soja/lait.

Un profil de risque récemment publié de *E. sakazakii* comme « un nouveau pathogène lié aux préparations lactées pour nourrissons » présente un bon examen des documents et est en général d'accord avec ce document actualisé et avec la plupart des conclusions du Comité consultatif de la FDA. Cet article « *Viewpoint* », toutefois, va au-delà des données disponibles pour la discussion de la dose infectieuse et des plans d'échantillonnage proposés et n'aborde pas des pathogènes autres que *E. sakazakii* (17a).

AUTRES INQUIETUDES MICROBIOLOGIQUES

CONTAMINATION LORS DE LA FABRICATION

Les spécifications microbiologiques actuelles du Codex pour les préparations en poudre pour nourrissons autorisent certaines limites pour les coliformes, compris *E. sakazakii* (n=5, c=1, m<3, M=20) (18). Ces spécifications s'appliquent à tous les bacilles de la famille des *Enterobacteriaceae* capables de fermenter le lactose et résistant aux sels biliaires qui, comme *E. sakazakii*, ont été considérés comme non pathogènes ou comme « pathogènes opportunistes » par le passé. Toutefois, il y a un nombre croissant de rapports démontrant la capacité de *E. agglomerans*, *Hafnia alvia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter koseri* (*diversus*) et *C. freundii* à provoquer des maladies invasives chez des nouveau-nés et des enfants en bas âge. La majeure partie de ces documents consiste en des rapports de cas décrivant des symptômes cliniques et certaines caractéristiques du micro-organisme mais n'aborde pas le potentiel de maladie d'origine alimentaire. Une poussée d'infections à *C. freundii* dans une unité néonatale de soins intensifs a identifié les préparations pour nourrissons comme étant le véhicule de transmission au sein de la pouponnière. Toutefois, on ne sait pas comment les aliments ont été contaminés (19). Comme avec *E. sakazakii*, il y a au moins un rapport d'une infection invasive à *C. koseri* (*diversus*) chez un nourrisson né à terme et en bonne santé, qui était à son domicile depuis 4 semaines environ (20).

Bien que les spécifications actuelles du Codex autorisent des limites pour les coliformes et bactéries aérobies mésophiles (n=5, c=2, m=1.000, M=10.000), il n'y a pas de niveaux sûrs reconnus pour des pathogènes tels que *Salmonella* (n=60, c=0, m=0). Par le passé, des produits à base de lait en poudre contaminés par *Salmonella* ont provoqué des poussées de maladie dès le début des années 1950 au Royaume-Uni et en Bulgarie (21). En 1966, une poussée d'infections à *Salmonella newbrunswick* s'étendant sur plusieurs États américains et touchant principalement des nourrissons, a duré dix mois et a été éventuellement liée à la consommation de lait écrémé pour nourrissons (22). La poussée a été reconnue par une analyse rétrospective des données de surveillance des *Salmonella* qui montraient une augmentation surprenante du nombre de cas rapportés de salmonellose dus à ce sérotype qui avait rarement été isolé chez des spécimens humains. Vingt-deux cas primaires ont été identifiés dans 17 États américains entre avril 1965 et janvier 1966. Douze patients avaient moins d'un an, les autres cas étant répartis dans toutes les tranches d'âge. L'épidémiologie a suggéré que le produit était distribué dans tout le pays, qu'il était consommé en grande partie par des nourrissons, qu'il avait une longue durée de vie (ou qu'il était contaminé en permanence) et, vu le nombre relativement peu élevé de cas, qu'il s'agissait d'une contamination faible ou sporadique du produit. L'enquête sur la poussée a finalement relié les maladies à la consommation de lait en poudre provenant en majorité d'un seul fabricant. Par la suite, *S. newbrunswick* a été isolé dans des récipients non ouverts, dans l'environnement de l'usine de fabrication et dans d'autres produits laitiers sur place. Les enquêteurs ont conclu que le séchoir-atomiseur et le système de préparation d'aliments solubles présentaient plusieurs problèmes de nettoyage, une question soulevée lors de la réunion du Comité consultatif de l'alimentation de la FDA concernant la contamination des préparations en poudre pour nourrissons par *E. sakazakii*.

Dans une situation identique à la poussée de *S. newbrunswick*, on a reconnu une forte augmentation du nombre d'infections à *S. ealing* enregistrées lors de la surveillance de routine de la salmonellose au Royaume-Uni en 1985 (23). La proportion de nourrissons infectés a été importante et les cas étaient géographiquement étendus. Une étude ultérieure de contrôle des cas a impliqué une marque de préparations pour nourrissons. Des 76 personnes infectées par *S. ealing* en 1985, 48 étaient des nourrissons, 14 étaient des frères/sœurs ou des adultes en contact avec des nourrissons, 2 adultes avaient consommé d'autres produits provenant de l'usine en cause et la source n'a pas été identifiée pour les 12 autres. Des ingénieurs indépendants spécialisés dans les préparations en poudre ont rapporté que l'usine de fabrication « fonctionnait correctement ». Toutefois, une enquête de suivi a révélé la présence de *S. ealing* dans la poudre de déchet ainsi que dans plusieurs trous en tête d'épingle, des fissures de soudure et un trou plus grand mesurant 1x3 cm, dans le revêtement intérieur du séchoir-atomiseur. La poudre récupérée dans le plus grand trou était positive à *S. ealing*. Un échantillonnage bactériologique intensif réalisé par 33 laboratoires de santé publique a examiné 4554 échantillons provenant de 658 et a détecté *S. ealing* dans seulement 4 des 267 paquets hermétiquement fermés. Le nombre le plus probable de pathogènes était de 1,6 organismes par 450 g. Ici encore, cette poussée a été détectée uniquement parce qu'il y avait un système de surveillance de la salmonellose qui englobait un laboratoire central, le sérotypage des isolats de *Salmonella* et la rareté de l'isolation de ce type chez les humains. L'autre grande caractéristique de cette enquête est le nombre très faible de salmonelles que l'on a estimé être présentes dans la poudre; ce niveau de contamination serait difficile à détecter lors de l'échantillonnage de contrôle de qualité pratiqué à cette époque (50g). L'article décrivant cette poussée mentionne également une poussée d'infections à *S. bredeney* (sérotype rare) chez des nourrissons en Australie, où les préparations pour nourrissons avaient été contaminées par des « petites fissures dans les parois en acier inoxydable » du séchoir-atomiseur, où l'isolation était également contaminée (24).

Il y a encore des rapports publiés concernant des maladies dues à *Salmonella* et liées à la consommation de préparations en poudre pour nourrissons dans les années 1990. Un rapport de la CDC en 1993 décrit des infections à une souche fermentant le lactose de *S. tennessee* aux États-Unis et au Canada. L'organisme atypique a peut-être été isolé dans le produit et l'usine de fabrication (25). Un rapport publié par le ministère de la Santé espagnol a décrit 48 infections à *S. virchow* chez des enfants de moins de 7 mois pour la plupart, se produisant dans 14 des 17 régions d'Espagne; la seule souche fermentant le lactose a également été découverte dans les préparations en poudre pour nourrissons impliquées dans les études de contrôle des cas (26). Les auteurs de l'article ont conclu que la détection et l'intervention de la poussée n'auraient pas été possible sans le Réseau de surveillance épidémiologique national des *Salmonella* et le Centre national de référence espagnol des *Salmonella* et *Shigella*. Vu que ces deux poussées ont été provoquées par des souches fermentant le lactose de *Salmonella* et que la caractéristique biochimique est souvent un facteur essentiel pour l'identification, les cas rapportés sont probablement bien moins nombreux que le nombre réel. Lors de la poussée espagnole, la préparation en poudre était vendue en Espagne uniquement et l'absence de maladies rapportées à « Salm-Net » (réseau européen de surveillance des salmonelloses) semblait confirmer ce modèle d'exposition.

Dans une publication de 1998, Threlfall et al. rapportent une poussée de maladies à *S. anatum*, touchant 15 nourrissons et 2 parents au Royaume-Uni ainsi que 2 nourrissons en France en 1996/début 1997 (27). Comme cela a été rapporté auparavant, la poussée n'a pu être détectée que grâce à une surveillance de laboratoire et à des enquêtes épidémiologiques ciblées (par le biais d'études de contrôle des cas). Par ailleurs, cette poussée utilisait un sous-type moléculaire pour identifier de manière plus précise la souche épidémique et pour une communication/collaboration rapide via le réseau Salm-Net pour identifier une poussée internationale.

Il ressort de ces rapports publiés dans la documentation révisée par les pairs que le problème de la contamination par *Salmonella* des préparations en poudre pour nourrissons est extrêmement difficile à détecter à tous les niveaux:

(a) au niveau clinique, il y a eu des hospitalisations et même des décès mais la majorité des patients souffraient de maladie diarrhéique, qui pouvait n'être ni rapportée ni mise en culture, même dans un hôpital « moderne » pour enfants (28);

- (b) au niveau épidémiologique, les cas rapportés étaient peu nombreux et n'auraient probablement pas été remarqués sans les cas antérieurs de salmonellose si les souches de *Salmonella* n'avaient pas été uniques d'une certaine manière;
- (c) au niveau épidémiologique également, les cas étaient géographiquement dispersés et n'auraient pas été identifiés sans des réseaux établis de surveillance de *Salmonella* dotés de laboratoires capables de sérotyper les isolats;
- (d) les échantillons microbiologiques alimentaires prélevés pour des procédures de contrôle de routine n'auraient probablement pas été adéquats pour détecter le faible nombre de cas sporadiques de contamination qui semblent se produire dans le séchoir-atomiseur. {L'étude internationale des préparations en poudre pour nourrissons réalisée par Muytjens et al. n'a pas détecté *Salmonella* spp. dans les 141 échantillons de préparations en poudre pour nourrissons provenant de 35 pays (7)};
- (e) les laboratoires de microbiologie alimentaire n'auraient pas fait une culture d'un échantillon adéquat de produit sans la stratégie ciblée, qui requiert des enquêtes épidémiologiques comme des études de contrôle des cas;
- (f) au niveau environnemental, il n'était pas possible de faire une culture de la souche épidémique provenant de l'usine de fabrication avant que, dans un cas au moins, les enquêteurs aient isolé la souche des déchets et aient ensuite remonté jusqu'à la source, dans le séchoir-atomiseur (23).

En plus des *Enterobacteriaceae*, d'autres micro-organismes ont été liés à la diarrhée chez les nourrissons et peuvent présenter des risques dans les préparations pour nourrissons. Les températures de pasteurisation utilisées dans la plupart des procédés de fabrication n'élimineraient pas des spores de *Clostridium* introduits par le biais d'ingrédients contaminés. En général, cela n'a pas posé de problème documenté ni comme risque dans les aliments ni comme risque pour les nourrissons, sauf peut-être dans un cas. Il y a un cas de botulisme du nourrisson lié à des préparations contaminées pour enfants rapporté en juin 2001 au Royaume-Uni. Le micro-organisme a été isolé chez le nourrisson et dans le produit en poudre; le rapport précisait que la « cartographie peptidique » moléculaire des isolats était en cours (29). Il y a également deux autres rapports publiés suggérant un lien entre *Clostridium difficile* et des infections à *C. perfringens* (liées au syndrome de la mort subite du nourrisson et à l'entérocrite nécrosante du nouveau-né) et la consommation de préparations pour nourrissons; toutefois, les rapports n'ont pas montré clairement la causalité et n'ont pas décrit clairement le type de préparation ou l'éventuelle mode d'infection (30).

L'empoisonnement alimentaire à staphylocoques est en général une gastro-entérite spontanément résolutive et des poussées ont par le passé été associées au lait en poudre et aux produits à base de lactosérum en poudre dans les années 1950. La contamination a été attribuée à des ingrédients crus et à des températures de maintien excessives. Les entérotoxines à staphylocoques préformées pouvaient alors survivre au procédé de séchage (31). Sur la base d'une recherche actuelle dans les documents scientifiques en anglais, *S. aureus* ne semble pas constituer un problème de santé publique lié aux préparations en poudre pour nourrissons.

Bien que des problèmes potentiels avec *Clostridium* et *Staphylococcus* (et/ou leurs toxines) soient bien moins définis que ceux pour *Enterobacteriaceae*, on peut garantir de plus amples informations et un meilleur contrôle des ingrédients.

CONTAMINATION APRES LA FABRICATION

La contamination microbienne peut se produire après la distribution du produit manufacturé. Elle peut se produire dans la cuisine de préparation d'une pouponnière, tel que décrit plus haut, ou au cours de l'alimentation par voie entérale (32). La cause de la contamination peut être les manipulateurs d'aliments, de l'eau contaminée utilisée pour reconstituer le produit ou la nature permanente du tube utilisé pour l'alimentation par voie entérale. Tous ces événements ont été documentés et contribuent aux préoccupations internationales concernant les aliments de sevrage en général (33).

CONCLUSIONS

Étant donné que le profil de risque de *Enterobacter sakazakii* dans les préparations en poudre pour enfants a été présenté à la 35^e session du CCFH, certaines nouvelles informations supplémentaires sont à présent disponibles et un organe national d'experts s'est réuni aux États-Unis. Toutefois, le profil de risque, y compris les conclusions et les actions recommandées en matière de gestion des risques, restent en grande partie identiques. Il y a toujours un besoin pressant d'obtenir des informations supplémentaires concernant l'incidence de *E. sakazakii* sur la santé publique dans les pays en développement. Cela peut nécessiter des études épidémiologiques et microbiologiques ciblées dans un ou plusieurs site(s) sentinelle(s) ou nationaux.

Bien que relativement rares, il existe des preuves claires, provenant d'activités de surveillance établies, que le faible de niveau de contamination des préparations en poudre pour nourrissons par différents types de *Enterobacteriaceae* (y compris le pathogène *Salmonella* bien connu) a entraîné des cas de maladie chez des nouveau-nés. Si le contrôle de ces organismes dans cet aliment non stérile représente un défi unique pour les fabricants et les consommateurs finaux, ces maladies devraient en grande partie pouvoir être évitées.

Il est probable que des actions de gestion des risques ciblées pour *E. sakazakii* aborderaient également des risques potentiels présentés par d'autres types de *Enterobacteriaceae*. Toutefois, pour des pathogènes bien connus comme *Salmonella* spp., la population hôte sensible serait probablement plus vaste.

L'utilisation de préparations pour nourrissons peut prévenir la transmission documentée du VIH de la mère porteuse du SIDA à l'enfant par le biais de l'allaitement au sein. Il sera important d'examiner le risque des préparations en poudre pour enfants pour cette population potentiellement sensible ainsi que le risque de l'utilisation de préparations liquides stériles, qui pourraient être sensibles à la contamination une fois ouvertes. Il sera également important d'obtenir des données sur la maladie et l'exposition dans ce cadre.

Vu les difficultés à détecter des problèmes microbiologiques liés aux préparations en poudre pour nourrissons dans les pays développés, il est hautement improbable qu'ils puissent être détectés dans les pays en développement qui ne disposent pas des ressources et des infrastructures pour participer à des programmes de surveillance basés sur des laboratoires.

REFERENCES

1. Urmenyi et al. Neonatal death from pigmented coliform infection. *Lancet* 1961;1:313-315.
2. Lai KK. *Enterobacter sakazakii* infections among neonates, infants, children, and adults. *Medicine* 2001;113-122.
3. Simmons et al. *Enterobacter sakazakii* infections in neonates associated with intrinsic contamination of a powdered infant formula. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1989;10:398-401.
4. van Acker et al. Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with *Enterobacter sakazakii* in powdered milk formula. *J Clin Microbiol* 2001;39:293-97
5. Biering G et al. Three cases of neonatal meningitis caused by *Enterobacter sakazakii* in powdered milk. *J Clin Microbiol*. 1989 Sept 27(9):2054-6.
6. *Enterobacter sakazakii* infections associated with the use of powdered infant formula - Tennessee, 2001. Morbidity and Mortality Weekly Report 2002;51:297-300.
7. Muytjens HL, Roelofs-Willems H, Jaspars GHJ. Quality of powdered substitutes for breast milk with regard to members of the family *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 1988;26:743-746.
8. Nazarowec-White, M. et Farber, J.M. 1997. Incidence, Survival, and Growth of *Enterobacter sakazakii* in Infant Formula. *Journal of Food Protection*. 60(3): 226-230.
9. Nazarowec-White M, Farber JM. Thermal resistance of *Enterobacter sakazakii* in reconstituted dried infant formula. *Lett Appl Microbiol* 1997;24:9-13.
10. Mosso MA, de la Rosa MC, Vivar C, Medina MR. Heterotrophic bacterial populations in the mineral waters of thermal springs in Spain. *J Appl Bacteriol* 1994 Oct;77(4):370-81.
11. Pitout JD, Moland ES, Sanders CC, Thomson KS, Fitzsimmons SR. Beta-lactamases and detection of beta-lactam resistance in *Enterobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 Jan;41(1):35-9.
12. Clark NC, Hill BC, O'Hara CM, Steingrimsson O, Cooksey RC. Epidemiologic typing of *Enterobacter sakazakii* in two neonatal nosocomial outbreaks. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1990 Nov-Dec;13(6):467-72
13. Noriega FR, Kotloff KL, Martin MA, Schwalbe RS. Nosocomial bacteremia caused by *Enterobacter sakazakii* and *Leuconostoc mesenteroides* resulting from extrinsic contamination of infant formula. *Pediatr Infect Dis J* 1990 Jun;9(6):447-9
14. Block C, Peleg O, Minster N, Bar-Oz B, Simhon A, Arad I, Shapiro M. Cluster of neonatal infections in Jerusalem due to unusual biochemical variant of *Enterobacter sakazakii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 Aug;21(8):613-6
15. Bar-Oz B, Preminger A, Peleg O, Block C, Arad I. *Enterobacter sakazakii* infection in the newborn. *Acta Paediatr* 2001 Mar;90(3):356-8
16. Muytjens HL, Kollee LA. *Enterobacter sakazakii* meningitis in neonates: causative role of formula? *Pediatr Infect Dis J* 1990 May;9(5):372-3
17. CAC. [Commission du Codex Alimentarius]. Rapport de la 35^e session du Comité du Codex sur l'hygiène alimentaire. Orlando, Floride, 27 janvier-1^{er} février 2003.
- 17a. Iversen, C and S Forsythe. Risk profile of *Enterobacter sakazakii*, an emergent pathogen associated with infant milk formula. Viewpoint. *Trends Food Sci Technol* 2003;14:443-454.
18. CAC/RCP. Codes d'usages international recommandé en matière d'hygiène pour les aliments destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge. 21-1979.
19. Thurm, V et B Gericke. Identification of infant food as a vehicle in a nosocomial outbreak of *Citrobacter freundii*: epidemiological subtyping by allozyme, whole-cell protein and antibiotic resistance. *J. Appl. Bacteriol*. 1994;553-558.

20. Aller, SC et MJ Chusid. *Citrobacter koseri* pneumonia and meningitis in an infant. *J. Infect.* 2002;45:65-68.
21. Marth, EH. Salmonellae and salmonellosis associated with milk and milk products. A review. *J. Dairy Sci.* 1969;52:283-315.
22. Collins RN et al. Interstate outbreak of *Salmonella* Newbrunswick infection traced to powdered milk. *JAMA* 1968;203:838-844.
23. Rowe B et al. *Salmonella* Ealing infections associated with consumption of infant dried milk. *Lancet* 1987;2:900-903.
24. Picket, G. et GH Agate. Outbreak of salmonellosis due to a lactose-fermenting variant of *Salmonella* Newington. *Morbidity and Mortality.* 1967;16:18.
25. CDC. [Centers for Disease Control and Prevention]. *Salmonella* serotype Tennessee in powdered milk products and infant formula – Canada and the United States, 1993. *MMWR* 1993;42:516-517.
26. Usera, MA, et al. Interregional foodborne salmonellosis outbreak due to powdered infant formula contaminated with lactose-fermenting *Salmonella* Virchow. *Europ. J. Epidemiol.* 1996;12:377-381.
27. Threlfall, EF, et al. Molecular fingerprinting defines a strain of *Salmonella enterica* serotype Anatum responsible for an international outbreak associated with formula-dried milk. *Epidemiol. Infect.* 1998;121:289-293.
28. Bornemann, R, et al. An outbreak of *Samonella* serotype Saintpaul in a children's hospital. *Infect. Con. Hosp. Epidemiol.* 2002;23:671-676.
29. CDSC. Infant botulism: update. *Commun. Dis. Rep. CDR Wkly* [series online] 16 August 2001;11 (33):news. Available at www.phls.co.uk/publications/CDR%20Weekly/archive/news2601.html#botulism
30. Cooperstock, M.S. et al. *Clostridium difficile* in normal infants and sudden death syndrome: An association with infant formula feeding. *Pediat.* 1982;70:91-95.
31. Anderson, P.H.R. et D. Stone. Staphylococcal food poisoning associated with spray-dried milk. *J. Hygiene.* 1955;53:387-397.
32. Mehall, JR et al. Prospective study of the incidence and complications of bacterial contamination of enteral feeding in neonates. *J. Ped. Surg.* 2002;37:1177-1182.
33. Motarjemi, Y et al. Contaminated weaning food: a major risk factor for diarrhea and associated malnutrition. *Bull. WHO.* 1993;71:79-92.

Annexe 1

Sous-comité sur les substances toxiques naturelles et les contaminants du Comité consultatif de l'alimentation
Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN)
Food and Drug Administration (FDA)
18-19 mars 2003

Le Sous-comité sur les substances toxiques naturelles et les contaminants (« Sous-comité ») du Comité consultatif de l'alimentation s'est réuni les 18 et 19 mars 2003 afin d'examiner le problème de *Enterobacter sakazakii* et des préparations en poudre pour nourrissons.

Examen des missions et questions, discussion et réponses aux questions

Mission 1: Déterminer les nourrissons à risque.

Question 1: Compte tenu des informations disponibles sur *E. sakazakii* et les préparations en poudre pour nourrissons, y a-t-il un risque? Si c'est le cas, identifiez les nourrissons à risque en tenant compte de différents facteurs, comme la mesure dans laquelle l'état immunitaire, l'âge et/ou l'état de santé général, etc. peuvent influencer sur la sensibilité des nourrissons à des infections à *E. sakazakii*.

Pour la Mission 1, Question 1, il a été demandé au Sous-comité de parvenir à un consensus. Le Sous-comité a voté à l'unanimité en faveur de la réponse suivante:

Oui, il y a un risque. Les populations à risque sont les nourrissons nés avant terme, après moins de 36 semaines de grossesse, jusqu'à l'âge de 4 à 6 semaines, les nourrissons immunodéprimés de tout âge et les nourrissons nés à terme et hospitalisés dans des unités néonatales de soins intensifs de niveau 2 et 3. Il faut tout mettre en œuvre pour éviter d'alimenter ces nourrissons à risque avec des préparations en poudre pour nourrissons. L'utilisation de produits en poudre pour ces nourrissons à risque ne doit être envisagée que lorsqu'il n'y a aucun produit liquide approprié.

Il y a probablement un risque faible, mais pas encore quantifié, pour les nourrissons nés à terme et en bonne santé, qui ne peut être décrit sans données disponibles à l'heure actuelle.

Mission 2: S'il y a un risque important, comment peut-il être abordé?

Question 1: Quelles sont les stratégies d'intervention qui peuvent être utilisées dans les procédés et usines de fabrication de préparations pour nourrissons?

Le Sous-comité a développé une recommandation en quatre parties pour répondre à cette question.

1. Les stratégies d'intervention qui réduisent la présence de bactéries dans les préparations en poudre pour nourrissons doivent être utilisées dans les procédés et usines de fabrication. Il s'agit, entre autres, des programmes préalables pour garantir la qualité microbienne des matières premières, de la conception de l'hygiène et de l'entretien du matériel, ainsi que des programmes HACCP améliorés avec contrôle.
2. Le Sous-comité encourage le développement d'un programme d'échantillonnage et d'analyse microbiologiques grâce à des efforts conjoints de l'industrie et de la FDA, dont le but est de garantir une plus grande sécurité clinique de ce produit. Il serait hautement recommandable d'évaluer de manière officielle la contribution d'un tel programme d'analyse microbiologique lorsqu'il est combiné aux mesures d'intervention décrites plus haut.
3. Le Sous-comité reconnaît qu'avec les techniques de traitement disponibles à l'heure actuelle pour les préparations en poudre pour nourrissons, le risque de maladie due à *E. sakazakii* ne peut être totalement éliminé pour les populations à risque décrites ci-dessus. On ne sait pas si les stratégies d'intervention supplémentaire décrites plus haut peuvent atteindre ce résultat.

4. Reconnaisant les utilisations cliniques importantes des préparations en poudre pour nourrissons parmi les populations présentant le plus grand risque d'infection à *E. sakazakii*, le Sous-comité encourage et recommande fortement aux fabricants de préparations en poudre pour nourrissons de développer des préparations assurent au mieux la promotion de la croissance du nourrisson et la sécurité microbiologique pour les populations à risque décrites plus haut.

Question 2: Existe-t-il d'autres stratégies d'intervention? Notamment l'examen des options d'étiquetage des produits pour les préparations en poudre pour nourrissons (par ex., instructions relatives à la préparation et à l'emploi) et l'examen des pratiques de manutention pour les environnements (hospitaliers ou non) dans lesquels les préparations en poudre pour nourrissons sont préparées et consommées?

Le Sous-comité a répondu à la question 2 comme suit:

La FDA, en collaboration avec l'industrie, doit préparer des documents d'information à joindre aux préparations pour nourrissons appropriées destinées à des nourrissons à risque. Ces documents doivent alerter tous les utilisateurs de soins de santé que les préparations en poudre pour nourrissons ne sont pas stériles et qu'elles doivent être manipulées de manière particulière, si elles sont utilisées. Les documents d'information doivent être actualisés afin de refléter toute nouvelle information disponible. Ils seraient distribués par le biais des efforts de proximité de la FDA.

Question 3: Est-il possible, sur la base des informations disponibles, de spécifier un niveau admissible plus faible de détection microbienne de *E. sakazakii* dans les préparations en poudre pour nourrissons? Les niveaux admissibles varient-ils en fonction des caractéristiques de risque du nourrisson?

Le Sous-comité a répondu à la question 3 comme suit:

Les informations disponibles sont insuffisantes pour permettre la spécification d'un niveau admissible plus faible de détection microbienne de *E. sakazakii* dans les préparations en poudre pour nourrissons. Sans connaître ces spécifications, il est impossible de répondre à la deuxième partie de la question.

Question 4: Quelles sont les priorités de recherche et les lacunes critiques concernant la nécessité d'aborder la question de la présence de *E. sakazakii* dans les préparations en poudre pour nourrissons?

Le Sous-comité a compilé une liste de lacunes et de besoins en matière de recherche. Il s'agit, entre autres, de:

1. Envisager des méthodes pour l'inactivation de *E. sakazakii* après le séchage dans les préparations en poudre pour nourrissons et le développement continu de méthodes de détection de *E. sakazakii*
2. Continuer à documenter l'occurrence de *E. sakazakii* dans les préparations en poudre pour nourrissons
3. Si possible, développer des méthodes de stérilisation des préparations en poudre pour nourrissons au fil du temps
4. Examiner le développement de produits liquides stériles pour les populations à risque
5. Identifier les facteurs pathogènes, les facteurs de sensibilité de l'hôte et le spectre de la maladie
6. Surveillance de la population, éventuellement via FoodNet, pour fournir des dénominateurs pour l'incidence des infections à *E. sakazakii* chez les populations de nourrissons
7. Assurer que les procédures de laboratoire clinique sont en mesure d'isoler et d'identifier *E. sakazakii*
8. Traitement optimal pour les nourrissons infectés

Annex 2

LISTE-TABLEAU DES PUBLICATIONS SUR ENTEROBACTER SAKAZAKII

Tableau. Liste-tableau des cas d'infection à *Enterobacter sakazakii* chez des nourrissons rapportés par des documents en anglais approuvés par les pairs

(Un cas a été défini comme un nourrisson présentant au moins un des trois paramètres suivants:

1] *E. sakazakii* récupéré à partir d'un ou plusieurs prélèvements normalement stériles suivants: sang, LCR, tissus cérébraux;2] Nourrisson touché par une poussée d'entérocologie nécrosante et *E. sakazakii* récupéré dans le sang, les selles ou le prélèvement stomacal chez >1 nourrisson; ou3] Diarrhée sanglante et *E. sakazakii* récupéré dans les selles dans une culture pure)

<u>Référence</u>	<u>Sexe</u>	<u>Poids à la naissance</u>	<u>Gestation (semaines)</u>	<u>Préparation en poudre</u>	<u>Age lors de la maladie</u>	<u>Maladie</u>	<u>Issue</u>	<u>Pays</u>
<i>Lancet</i> 1961	M	6 lb 11 oz	38	?	11 j	Méningite	Décès	Angleterre
	F	4 lb 7 oz	32	?	5 j	Méningite	Décès	
<i>Dan Med Bull</i> 1965	F	3.250 g	?	?	4 j	Méningite	Rétablissement*	Danemark
<i>J Clin Microbiol</i> 1979	M	2.600 g	à terme	Oui	7 j	Bactériémie	Rétablissement	États-Unis
<i>J Clin Microbiol</i> 1981	F	?	à terme	?	5 sem	Méningite	Rétablissement*	États-Unis
<i>Clin Microbiol Newsl</i> 1981	M	« Grossesse et accouchement normaux »		?	5 sem	Méningite/sepsis	Rétablissement	États-Unis
<i>Tijdschr Kindergeneesk</i> 1982	M	1.900 g	32	?	4 j	Méningo-encéphalite	Décès	Pays-Bas
	F	1.670 g	32	?	3 j	Méningo-encéphalite	Décès	
<i>J Clin Microbiol</i> 1983	M	2.830 g	36	?	5 j	Méningite	Rétablissement*	Pays-Bas
	F	2.400 g	à terme	?	3 j	Méningite	Décès	
	F	1.670 g	32	?	3 j	Méningite	Décès	
	M	1.900 g	32	?	4 j	Méningite	Décès	
	F	2.690 g	à terme	Oui	5 j	Méningite	Décès	
	M	2.085 g	38	?	5 j	Méningite/ECN	Décès	

	F	1.370 g	« Prématuré »	?	5 j	Méningite/ECN	Décès	
	F	850 g	?	?	9 j	Méningite	Rétablissement*	
<i>Pediatr Infect Dis</i> 1985	F	?	?	?	21 j	Méningite	Rétablissement*	États-Unis
<i>Pediatr Infect Dis J</i> 1988	M	?	à terme	?	4 sem	Méningite	Rétablissement*	États-Unis
	M	2.040 g	37	?	8 j	Méningite	Rétablissement*	
<i>J Clin Microbiol</i> 1989	M	3.144 g	36	Oui	5 j	Méningite	Rétablissement*	Islande
	M	2.508 g (Down)	à terme	Oui	5 j	Méningite	Décès	
	M	3.308 g	38	Oui	5 j	Méningite	Rétablissement*	
<i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 1989	?	780 g	28	Oui	28 j	Sepsis	Rétablissement	États-Unis
	?	950 g	29,5	Oui	57 j	Sepsis	Rétablissement	
	?	850 g	27,5	Oui	52 j	Sepsis	Rétablissement	
	?	1.270 g	34,5	Oui	13 j	Diarrhée sanglante	Rétablissement	
<i>Infection</i> 1989	?	?	?	?	?	Méningite	Décès	Portugal
<i>Pediatr Infect Dis J</i> 1990	F	?	?	Oui	6 mois	Bactériémie	Rétablissement	États-Unis
<i>Pediatr Radiol</i> 1991	M	2.520 g	35	?	2 j	Méningite	Rétablissement*	États-Unis
<i>Klin Padiatr</i> 1994	M	1.420 g	31	?	?	Méningite	Rétablissement*	États-Unis
<i>Pediatr Radiol</i> 2000	F	3.000 g	35	?	6 j	Méningite	Rétablissement	États-Unis
<i>J Clin Microbiol</i> 2001	M	850 g	27	Oui	55 j	ECN	Rétablissement	Belgique
	F	1.930 g	31	Oui	16 j	ECN	Rétablissement	
	M	995 g	27	Oui	40 j	ECN	Décès	
	M	965 g	27	Oui	33 j	ECN	Décès	
	F	815 g	29	Oui	41 j	ECN	Rétablissement	
	F	1.200 g	28	Oui	22 j	ECN	Rétablissement	
	M	1.100 g	28	Oui	9 j	ECN	Rétablissement	
	F	590 g	27	Oui	39 j	ECN	Rétablissement	
	F	1.350 g	31	Oui	17 j	ECN	Rétablissement	

<i>J Clin Microbiol</i> 2001	F	1.490 g	32	Oui	9 j	ECN	Rétablissement	
	M	1.290 g	32	Oui	7 j	ECN	Rétablissement	
	M	1.550 g	30	Oui	4 j	ECN	Rétablissement	
<i>Acta Paediatr</i> 2001	F**	2.155 g	36	Oui	4 j	Bactériémie, méningite	Rétablissement (avec shunts aux PV)	Israël
	F**	620 g	27	Oui	9 j	Sepsis	Rétablissement	
<i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 2002	F	2.720 g	à terme	?	6 j	Méningite	?	Israël
	F	« Bactériémie néonatale chez un nouveau-né né à terme nourri avec une préparation »				Bactériémie	?	
<i>MMWR</i> 2002	M	1.270 g	33,5	Oui	11 j	Méningite	Décès	États-Unis

* Indique la présence de séquelle de retard neurologique et/ou de croissance après l'infection

** Ces deux cas sont également présentés et discutés dans la publication ci-dessous (*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002)

Références (par ordre chronologique):

- Urmenyi AMC, Franklin AW. Neonatal death from pigmented coliform infection. *Lancet* **1961**;i:313-315.
- Jöker RN, Norhom T, Siboni KE. A case of neonatal meningitis caused by a yellow *Enterobacter*. *Dan Med Bull* **1965**;12:128-130.
- Monroe PW, Tift WL. Bacteremia associated with *Enterobacter sakazakii* (Yellow-pigmented *Enterobacter cloacae*). *J Clin Microbiol* **1979**;10:850-851.
- Kleiman MB, Allen SD, Neal P, Reynolds J. Meningoencephalitis and compartmentalization of the cerebral ventricles caused by *Enterobacter sakazakii*. *J Clin Microbiol* **1981**;14:352-354.
- Adamson DM, Rogers JR. *Enterobacter sakazakii* meningitis with sepsis. *Clin Microbiol Newsl* **1981**;3:19-20.
- Muytjens HL, Kollée LAA. Neonatal meningitis due to *Enterobacter sakazakii*. *Tijdschr Kindergeneesk* **1982**;50:110-112.
- Muytjens HL, Sanen HC, Sonderkamp HJ, Kollée LA, Wachsmuth IK, Farmer III JJ. Analysis of eight cases of neonatal meningitis and sepsis due to *Enterobacter sakazakii*. *J Clin Microbiol* **1983**;18:115-120.
- Naqvi SH, Maxwell MA, Dunkle LM. Cefotaxime therapy of neonatal Gram-negative bacillary meningitis. *Pediatr Infect Dis* **1985**;4:499-502.
- Willis J, Robinson JE. *Enterobacter sakazakii* meningitis in neonates. *Pediatr Infect Dis J* **1988**;7:196-199.
- Biering G, Karlsson S, Clark NC, Jonsdottir KE, Ludvigsson P, Steingrimsson. Three cases of neonatal meningitis caused by *Enterobacter sakazakii* in powdered milk. *J Clin Microbiol* **1989**;27:2054-56.
- Simmons BP, Gelfand MS, Haas M, Metts L, Ferguson J. *Enterobacter sakazakii* infections in neonates associated with intrinsic contamination of a powdered infant formula. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1989**;10:398-401
- Lecour H, Seara A, Cordeiro J, Miranda M. Treatment of childhood bacterial meningitis. *Infection* **1989**;17:343-346.
- Noriega FR, Kotloff KL, Martin MA, Schwalbe RS. Nosocomial bacteremia caused by *Enterobacter sakazakii* and *Leuconostoc mesenteroides* resulting from extrinsic contamination of infant formula. *Pediatr Infect Dis J* **1990**;9:447-449.
- Gallagher PG, Ball WS. Cerebral infarctions due to CNS infection with *Enterobacter sakazakii*. *Pediatr Radiol* **1991**;21:135-136.
- Ries M, Harms D, Scharf J. Multiple cerebral infarctions in a premature baby with meningitis due to *Enterobacter sakazakii* leading to multicystic encephalomalacia. *Klin Padiatr* **1994**;206:184-186.
- Burdette JH, Santos C. *Enterobacter sakazakii* brain abscess in the neonate: the importance of neuroradiologic imaging. *Pediatr Radiol* **2000**;30:33-34.
- van Acker J, De Smet F, Muyldermans G, Bougateg A, Naessens A, Sauwers S. Outbreak of necrotizing enterocolitis associated with *Enterobacter sakazakii* in powdered milk formula. *J Clin Microbiol* **2001**;39:293-97.
- Bar-Oz B, Preminger A, Peleg O, Block C, Arad I. *Enterobacter sakazakii* infection in the newborn. *Acta Paediatr* **2001**;90:356-358.
- Block C, Peleg O, Minster N, Bar-Oz B, Simhon A, Arad I, Shapiro M. Cluster of Neonatal Infections in Jerusalem due to Unusual Biochemical Variant of *Enterobacter sakazakii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2002**;21:613-616.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Enterobacter sakazakii* infections associated with the use of powdered infant formula - Tennessee, 2001. *Morb Mortal Weekly Rep* **2002**;51:297-300.