

# La toxicovigilance : qu'est-ce que c'est et à quoi ça sert ?

## AUTEURS :

**S. Sinno-Tellier, J. Bloch**, direction Alertes et Vigilances sanitaires, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), Maisons-Alfort

**M. Labadie**, Centre antipoison et de toxicovigilance, CHU de Bordeaux

**J. Manel**, Centre antipoison et de toxicovigilance, CHU de Nancy

EN  
RÉSUMÉ

L'objet de l'article est de décrire le système de toxicovigilance en France, son organisation, le réseau des acteurs sur lequel il s'appuie et son utilité pour la sécurité sanitaire et la santé publique. Après avoir situé la toxicovigilance dans le panorama des vigilances en France et défini ses concepts, l'article donne quelques exemples sur les principales utilisations des données de toxicovigilance.

## MOTS CLÉS

Santé au travail /  
Risque émergent /  
Veille / Risque  
chimique / Produit  
chimique /  
Intoxication

## UNE VIGILANCE, À QUOI ÇA SERT ?

Dans le langage courant, une vigilance désigne la surveillance attentive d'un phénomène, d'un système ou d'un dispositif pour en détecter une anomalie. Dans le domaine sanitaire, une vigilance correspond à un système règlementaire de sécurité sanitaire qui a pour objectif de détecter des événements indésirables ou inhabituels chez l'homme liés à des produits, substances ou pratiques qui peuvent présenter un risque pour la santé humaine [1]. Ce système produit des signaux ou des alertes sanitaires (tableau I page suivante) qui permettent de déclencher, le cas échéant, des mesures les plus rapides possibles visant à corriger la situation à risque et à prévenir de nouveaux épisodes du même type (par l'information, les investigations, le retrait d'un produit de consommation, d'une autorisation de mise sur le marché d'une spécialité pharmaceutique...) [3].

Pour multiplier les possibilités de capter ou produire des signaux, un système de vigilance repose, dans la mesure du possible, sur plusieurs

sources d'informations complémentaires :

- la déclaration d'effet sanitaire indésirable, que ce soit par des professionnels de santé, des usagers eux-mêmes, des industriels, des fabricants... ;
- la veille sanitaire (littérature, sites internet...) aux niveaux régional, national, européen ou international ;
- les sollicitations ou signalements des ministères ou des agences de sécurité sanitaire ;
- la détection automatisée de signaux, à partir d'algorithmes statistiques, dans des bases de données de santé.

Ces différentes sources sont détaillées dans la suite de l'article.

## QUEL EST LE PANORAMA DES VIGILANCES SANITAIRES EN FRANCE ?

Au niveau national, les différentes vigilances sanitaires sont gérées par les agences de sécurité sanitaire (ordonnance n° 2017-51 du 19 janvier 2017 portant harmonisation des dispositions législatives

**La toxicovigilance** : qu'est-ce que c'est et à quoi ça sert ?

↓ **Tableau I**

► **DÉFINITIONS DES SIGNAUX ET ALERTES SANITAIRES (adaptées de [2])**

<b>Signal</b>	Toute information attirant l'attention sur un danger potentiel ou une information à suivre.
<b>Signalement</b>	Fait d'émettre et de transmettre un signal.
<b>Alerte</b>	Signal suffisamment validé pour lequel, après une première évaluation du risque, il a été considéré qu'il représente une menace pour la santé des populations humaines, et qu'il nécessite une réponse adaptée. L'alerte peut aussi être déclenchée en cas d'anticipation de retombées économiques ou médiatiques importantes.

relatives aux vigilances sanitaires) (tableau II). Les vigilances sanitaires se définissent principalement selon le statut réglementaire du produit suspecté être à l'origine des effets indésirables.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), exerçant des missions visant à garantir et à renforcer la sécurité sanitaire, est en charge de certaines vigilances « produits » n'ayant pas de lien avec les produits de santé. La toxicovigilance a été ajoutée plus récemment dans son périmètre (encadré 1).

Au niveau régional, les agences régionales de santé (ARS) sont chargées d'organiser et d'animer un réseau régional de vigilance et d'appui (RREVA), et de piloter les structures régionales de vigilance et d'appui (SRVA) que sont notamment les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), les centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP), les centres antipoison et de toxicovigilance (CAP), en lien avec les agences de sécurité sanitaire concernées (décret n° 2016-1644 du 1<sup>er</sup> décembre 2016).

**QUELS SONT LES OUTILS DE DÉCLARATION D'UN EFFET SANITAIRE INDÉSIRABLE ?**

Pour promouvoir la démarche de déclaration, le ministère chargé de la Santé a ouvert, en mars 2017,

↓ **Tableau II**

► **LES DIFFÉRENTES VIGILANCES NATIONALES SANITAIRES**

<b>Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) *</b>	Pharmacovigilance vétérinaire
	Nutrivigilance
	Phytopharmacovigilance
	Toxicovigilance
<b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</b>	Pharmacovigilance
	Matéiovigilance
	Réactovigilance
	Addictovigilance
	Cosmétovigilance
	Vigilance des produits de tatouage
	Hémovigilance
Biovigilance	
<b>Agence de biomédecine (ABM)</b>	Vigilance de l'assistance médicale à la procréation
<b>Autorité de sûreté nucléaire (ASN)</b>	Événements significatifs liés à la radioprotection
<b>Santé publique France</b>	Surveillance des infections liées aux soins
	Maladies à déclaration obligatoire
<b>Haute Autorité de santé (HAS)</b>	Événements indésirables graves associés aux soins

\* et le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNVP3P) pour la toxicovigilance

le « portail de déclaration des événements sanitaires indésirables » (<http://signalement-sante.gouv.fr>). Accessible à tout type de déclarant, ce portail a pour vocation d'aider à la fois les usagers, les professionnels de santé (médecins, dont les médecins du travail, pharmaciens, infirmiers, kinésithérapeutes, vétérinaires, biologistes, sage-femmes, diététiciens...) et les autres professionnels (industriels, fabricants, metteurs sur le marché...) à déclarer les événements indésirables

dont ils ont connaissance, quelle que soit la vigilance concernée (encadré 2).

Il s'agit d'une démarche de santé publique, sans bénéfice individuel direct pour la personne prise en charge, mais avec un bénéfice collectif pour la santé des populations en termes de prévention.

Si le portail est un outil d'aide à la déclaration, il faut rappeler que la déclaration est obligatoire pour les professionnels de santé et les autres professionnels, quel que soit

↓ Encadré 1

► **L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DE L'ALIMENTATION, DE L'ENVIRONNEMENT ET DU TRAVAIL (ANSES)**

Créée le 1<sup>er</sup> juillet 2010 suite à la fusion de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) et de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (AFSSET), en application de la loi « *Hôpital Patients Santé et Territoires* » de 2009, l'ANSES a cinq ministères de tutelle (ministère chargé de l'Environnement, de l'Énergie et de la Mer, ministère chargé du Travail, ministère chargé de la Santé, ministère chargé de l'Agriculture et de l'Alimentation, ministère chargé de la Consommation).

L'ANSES a des missions de veille, d'expertise, de recherche et de référence sur :

- la santé humaine ;

- la santé et le bien-être animal ;
- la santé végétale.

L'ANSES est plus particulièrement en charge :

- de l'évaluation de l'ensemble des risques (chimiques, biologiques, physiques...) auxquels un individu peut être exposé, volontairement ou non, à tous les âges, qu'il s'agisse d'expositions au travail, pendant ses transports, ses loisirs, ou *via* son alimentation ;
- de l'évaluation avant leur mise sur le marché des pesticides, biocides et produits chimiques dans le cadre de la réglementation RECh (*Registration, Evaluation and Autorisation of CHemicals* - Enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques) ;

- de la délivrance des autorisations de mise sur le marché, des produits phytopharmaceutiques, matières fertilisantes et supports de culture, et de leurs adjuvants après leur évaluation ;
- du champ du médicament vétérinaire (autorisation de mise sur le marché, vigilance, contrôle des établissements...)
- de la mise en œuvre de vigilances sanitaires.

Pour réaliser des études et avis scientifiques, l'ANSES s'appuie sur les compétences d'experts extérieurs réunis au sein de groupes de travail et de comités d'experts spécialisés. Tous les rapports et avis sont publiés sur le site de l'ANSES ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

le vecteur de la déclaration (portail des vigilances, appel téléphonique ou mail au centre antipoison...). Le Code de la santé publique (CSP) précise que les professionnels de santé (article L. 1340-4 du CSP) et les fabricants (article L. 1340-5 du CSP) « *déclarent aux organismes chargés de la toxicovigilance les cas d'intoxication humaine induits par toute substance, tout mélange ou tout article dont ils ont connaissance [...]* ». Des sanctions sont possibles à l'encontre des fabricants qui ne s'acquitteraient pas de ces obligations (article L. 1343-2 du CSP).

Enfin, le portail ne se substitue pas aux interfaces de déclaration qui ont été mises en place avant son ouverture et qui restent utilisables, comme la fiche de déclaration de pharmacovigilance disponible sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) par exemple.

La déclaration est redirigée vers la SRVA concernée, qui en réalise l'analyse. Il est à noter que le portail ne remplace en aucun cas une consultation médicale et ne déclenche aucune prise en charge médicale urgente : il faut appeler le 15 pour toute urgence médicale et un centre antipoison s'il s'agit d'une intoxication avérée ou suspectée.

**LA TOXICOVIGILANCE, QUELLE EST SA DÉFINITION ET SON ORGANISATION ?**

Définie réglementairement par l'article L. 1340-2 du CSP, la toxicovigilance a pour objet la surveillance et l'évaluation des effets toxiques pour l'homme, aigus ou chroniques, de l'exposition aux produits (mélanges ou substances) naturels ou de synthèse, disponibles sur le

marché ou présents dans l'environnement et qui n'entrent pas dans le champ des autres vigilances nationales réglementées.

En pratique, la toxicovigilance se définit par défaut des autres vigilances nationales réglementées et concerne :

- les effets indésirables des produits utilisés dans la maison ou le jardin (produits d'entretien, pesticides, raticides...), les produits pour le bricolage (peintures, colles, essence...), les

↓ Encadré 2

► **LE PORTAIL DES SIGNALEMENTS**

Selon son profil (particulier, professionnel de santé ou autre professionnel), l'utilisateur est guidé dans sa déclaration au moyen de cases à cocher et d'infobulles détaillant les items proposés. L'usager renseigne la déclaration en fonction du type de produit qui est associé à la survenue de l'événement indésirable (« *un produit à usage médical* », « *un autre produit* », « *un acte médical ou un examen* »), sans se préoccuper de la vigilance concernée. Le professionnel de santé est guidé pour identifier la vigilance concernée (« *événement indésirable associé à des soins* », « *effet sanitaire indésirable suspecté d'être lié à des produits de consommation* », « *maladies nécessitant une intervention de l'autorité sanitaire et une surveillance continue* », « *autre événement pouvant représenter*

*une menace pour la santé* ») ; il peut, s'il le souhaite, être orienté comme l'usager pour signaler l'événement indésirable en fonction du type de produit concerné.

Les autres professionnels (entreprise, fabricant, distributeur, mandataire...) choisissent en premier lieu si le produit associé à la déclaration est un produit phytopharmaceutique (du ressort de la phytopharmacovigilance) ou un autre produit.

Des événements associés à plusieurs produits peuvent être déclarés et font l'objet d'un signalement à une ou plusieurs vigilances (« *multivigilances* »). Enfin, si un événement n'a pas été déclaré à la vigilance adaptée, les experts qui en ont été destinataires le réoriente vers la vigilance concernée.

**La toxicovigilance :** qu'est-ce que c'est et à quoi ça sert ?

articles d'habillement ou produits d'ameublement (vêtements, chaussures...), y compris ceux achetés sur internet ;

- les risques sanitaires liés aux expositions à des toxines naturelles de l'environnement et aux agents macro-biologiques (plantes, animaux, champignons...) les contenant.

La toxicovigilance est essentiellement basée sur le réseau des CAP et dispositifs de toxicovigilance ultramarins (DTV), décrits ci-dessous ; d'autres réseaux de professionnels de santé (urgentistes, réanimateurs, dermatologues, pédiatres, médecins légistes...), peuvent également être concernés, de même que les industriels responsables de la mise sur le marché des différents produits.

Depuis 2016, l'ANSES assure l'organisation et la coordination de la

toxicovigilance et des activités de vigilance des CAP, dans le cadre de la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 et du décret relatif au transfert de la toxicovigilance à l'ANSES du 15 décembre 2016. La toxicovigilance était coordonnée par Santé Publique France avant 2016.

Pour assurer cette coordination, l'ANSES s'appuie sur le Comité de coordination de toxicovigilance (CCTV) et sa cellule opérationnelle. Afin de renforcer cette coordination et les décisions stratégiques prises en matière de toxicovigilance et d'utilisation des données des CAP, l'ANSES a mis en place, en 2016, le comité stratégique des activités de vigilance des CAP, dont la composition est définie par l'arrêté du 14 juin 2017 (encadré 3).

**LE RÉSEAU ET LE SYSTÈME D'INFORMATION DES CENTRES ANTIPOISON**

Les CAP sont des services situés dans des centres hospitaliers universitaires et qui comportent au moins deux unités : une unité de réponse téléphonique à l'urgence (RTU) et une unité de toxicovigilance. Les CAP répondent réglementairement à quatre missions fondamentales que sont la RTU, décrite ci-dessous, la toxicovigilance, l'enseignement et la recherche en toxicologie clinique. Leurs missions de toxicovigilance, définies dans l'article R. 1340-5 du CSP, consistent en la surveillance des intoxications humaines entrant dans le champ de la toxicovigilance dans leur zone de compétence, en liaison avec les

↓ Encadré 3

► LES INSTANCES NATIONALES DE TOXICOVIGILANCE

**Le Comité de coordination de la toxicovigilance (CCTV)** est composé du responsable de chaque centre antipoison (CAP), d'un représentant de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), de Santé Publique France et de la Direction générale de la santé (DGS), des coordonnateurs de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) des groupes de travail (GT) de toxicovigilance et, en fonction de l'ordre du jour, d'autres membres de l'ANSES concernés par les activités de vigilances des CAP (nutrivi-gilance, phytopharmacovigilance, pharmacovigilance vétérinaire).

Ses principales missions sont :

- la rétro-information à l'ensemble des CAP des signaux et sollicitations nécessitant l'utilisation des données nationales du système d'information commun des CAP (SICAP) ;
- la rétro-information à l'ensemble

des CAP des travaux de toxicovigilance utilisant les données du SICAP (dans le cadre des GT de l'ANSES ou hors GT de l'ANSES) ;

- le suivi des travaux de toxicovigilance relevant des missions des CAP.

**La cellule opérationnelle de toxicovigilance** est un « bureau » du CCTV. Coordinée par l'ANSES, elle est constituée de cinq membres, chacun issu d'un CAP différent, dont le CAP de Paris pour la base nationale des cas d'intoxication (BNCI) et celui de Nancy pour la base nationale des produits et compositions (BNPC), d'un représentant de l'ANSM et de membres de l'ANSES concernés par la toxicovigilance et les activités de vigilances des CAP.

Ses principales missions sont :

- la réaction rapide d'analyse, sous la responsabilité de l'ANSES, en cas d'alerte, quelle qu'en soit la provenance (ANSES, Cellule d'intervention en région (Cire) de Santé Publique France, agence régionale

de santé, DGS, particulier, CAP...) ;

- l'examen des demandes d'extraction de données du SICAP, des projets d'études, du programme de travail des CAP... ;
- le suivi des travaux de toxicovigilance relevant des missions des CAP.

**Le Comité stratégique des activités de vigilance des CAP**, présidé par l'ANSES, est composé des représentants de la DGS, de la Direction générale de l'offre de soins (DGOS), de l'ANSM, de Santé Publique France, de l'Agence des systèmes d'information partagés de santé (ASIP Santé), de l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) et de quatre membres de CAP, dont un représentant de la BNCI et un représentant de la BNPC.

Il a pour mission d'émettre un avis sur :

- l'organisation générale des activités de vigilance des CAP ainsi que sur les orientations et les évolutions nécessaires en matière de surveillance, d'expertise et de gestion des risques toxiques ;
- les orientations stratégiques du SICAP.



**Figure 1 : Zone de compétence géographique de réponse téléphonique à l'urgence pour chacun des huit centres antipoison (arrêté du 8 mars de 2017)**  
(source : <https://antipoison.fr/CAP>)

ARS, l'enregistrement des données utiles à la toxicovigilance dans le système d'information dédié, l'alerte, en cas de menace pour la santé publique, de l'ANSES ainsi que des ARS territorialement compétentes, et l'expertise toxicologique à la demande des ministères, agences régionales et nationales compétentes en matière de sécurité sanitaire.

L'ensemble du territoire français est couvert par la RTU. Les zones de compétence territoriale des CAP sont fixées dans l'arrêté du 8 mars 2017 pour chacun des 8 CAP (figure 1). Les DTV des Antilles et de l'océan Indien ont une activité de toxicovigilance, sans activité de RTU. Le CAP de Paris assure la RTU des Antilles et de la Guyane, le CAP de Marseille assure celle de l'océan Indien (La Réunion et Mayotte).

La RTU correspond à une activité d'aide médicale urgente, de conseil médical ou d'expertise toxicologique. Il s'agit d'un service médical gratuit ouvert à tout demandeur 24h/24 et 7j/7 toute l'année. Les appels peuvent provenir du public, des professionnels de santé ou d'autres professionnels.

Les médecins du travail peuvent donc appeler un CAP à tout moment *via* la RTU pour toute aide médicale à l'expertise toxicologique, notamment en cas d'intoxication aiguë d'un de leurs salariés. Au niveau des CAP, les appels de RTU sont pris en charge par des professionnels de santé, médecins, pharmaciens, infirmiers, formés en toxicologie.

Véritable activité de « télémédecine » spécialisée en toxicologie médicale, les appels de RTU peuvent concerner toute personne qui a été exposée à un produit, une substance, un « agent » quel qu'il soit (médicaments humains ou vétérinaires, produits d'entretien et de nettoyage, phytopharmaceu-

tiques, biocides, compléments alimentaires, drogues, cosmétiques, champignons, animaux, végétaux...), quelle que soit la circonstance d'exposition (accidentelle, professionnelle, tentative de suicide, mésusage, acte de malveillance...), la présence ou l'absence de symptôme.

Chaque cas d'exposition est saisi par le CAP qui a pris en charge l'appel dans une base de données appelée système d'information commun des CAP (SICAP), sous la forme d'un dossier médical.

Le SICAP est construit autour de deux bases nationales distinctes mais étroitement liées (arrêté du 18 juin 2002) :

- la base nationale des cas d'intoxication (BNCI), gérée par l'Assistance publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), en lien avec l'Agence nationale des Systèmes d'information Partagés de Santé (ASIP Santé) et couverte par le secret médical. Ces données sont accessibles en temps réel par le person-

nel des CAP directement en charge du dossier et de son suivi médical (mission de soins). Pour les besoins des vigilances, les agences de sécurité sanitaire ont accès au niveau national à des données rendues anonymes dans le cadre du règlement général sur la protection des données (RGPD) dans le système d'information décisionnel (SID) qui permet l'accès et le *reporting* des données ;

- la base nationale des produits et compositions (BNPC), gérée par le centre régional hospitalier universitaire (CHRU) de Nancy et couverte par le secret industriel.

En plus des informations relatives aux coordonnées de l'appelant (personne exposée, médecin traitant ou urgentiste...) et de la personne exposée, nécessaires au suivi médical, le dossier du SICAP comporte le sexe, l'âge, le code postal du demandeur et de l'exposé, le lieu de survenue de l'exposition, les circonstances d'exposition, les agents d'exposition, ainsi

**La toxicovigilance** : qu'est-ce que c'est et à quoi ça sert ?

que les voies, formes, quantités ou doses, le cas échéant les symptômes, syndromes ou maladies, les examens complémentaires, leurs résultats, les traitements effectués et l'évolution finale, l'évaluation du pronostic, de la gravité clinique du patient et de l'imputabilité des effets observés aux agents de l'exposition. Enfin, un champ commentaire comprend l'observation médicale détaillée de l'intoxication ainsi que son évolution.

Chaque cas d'exposition est associé à un ou plusieurs agents d'exposition qui est référencé dans la BNPC. Si l'agent n'est pas déjà référencé dans la BNPC, il est créé par les gestionnaires de la BNPC à partir des informations fournies par le CAP concerné par le cas et, si besoin, par des compléments d'information obtenus auprès du fabricant, sous couvert du secret industriel.

Les industriels mettant un produit sur le marché ont l'obligation de déclarer *via* le portail sécurisé Déclaration-Synapse, développé conjointement par l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) et les CAP, les mélanges commerciaux classés dangereux aux termes du règlement européen CLP (*Classification, Labelling, Packaging*, soit classification, étiquetage et emballage), dont les mélanges phytopharmaceutiques et les biocides. Déclaration-Synapse permet la mise à jour permanente de la BNPC. Par ailleurs, les industriels peuvent déclarer volontairement leurs mélanges non classés, s'épargnant de fait l'obligation de répondre en permanence (H24, 7j/7) à une demande d'un organisme en charge de toxicovigilance.

La BNPC contient donc des données très fournies notamment sur les compositions qualitatives et quantitatives de nombreux mélanges commerciaux.

À titre d'exemple, dans une étude sur la méthylisothiazolinone (MIT) contenue dans les produits à usage courant, une extraction de la BNPC a permis d'identifier les mélanges en contenant en fonction de leur catégorie d'usage (peintures et revêtements, détergents, procédés industriels, produits cosmétiques, fluides de coupe...) et la concentration [4].

La BNPC est également alimentée par la base de données des médicaments humains (ANSM), et par celle des médicaments vétérinaires autorisés en France (ANSES). Elle contient aussi les agents naturels : plantes, animaux, champignons.

À ce jour, la BNPC (<https://bnpc.antipoison.fr>) comporte environ 280 000 agents hiérarchisés selon une classification d'usage et 182 000 compositions.

S'ajoutant aux cas provenant de la RTU, les CAP peuvent aussi enregistrer dans le SICAP des cas d'intoxication identifiés ou signalés par des services d'urgences, de réanimation, de pédiatrie ou de médecine légale. Les signalements de toxicovigilance arrivés *via* le portail des signalements sont aussi, après analyse, saisis dans le SICAP.

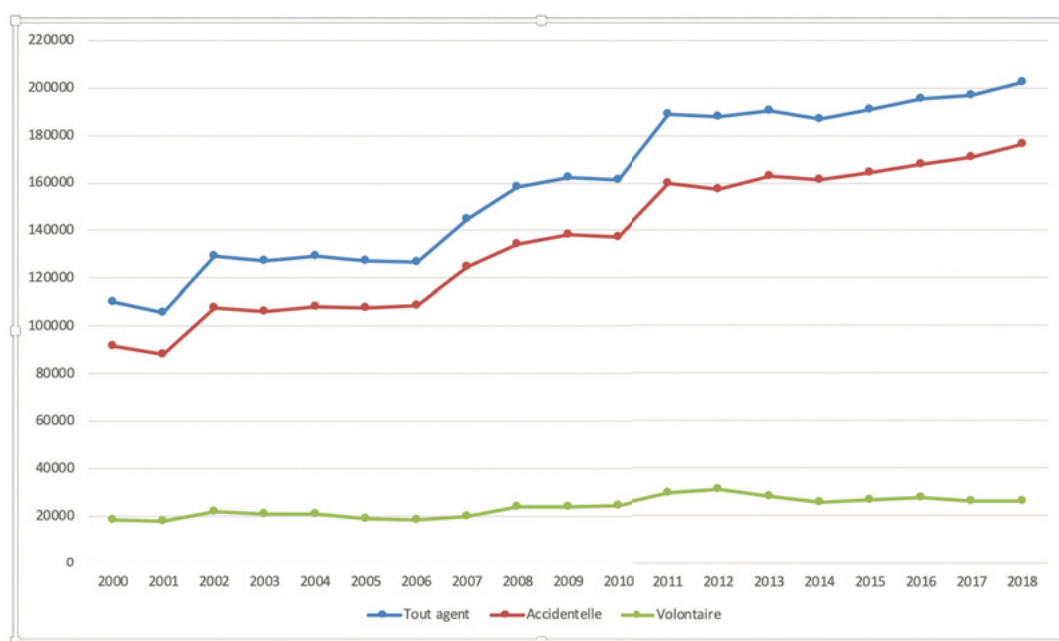
Depuis le début de la mise en place du SICAP, environ 3 millions de cas d'exposition, avec ou sans symptôme, ont été enregistrés, dont environ 96 % suite à des RTU. Les cas issus de la collecte proactive ou du portail des signalements représentent 4 %. Depuis l'ouverture du portail (mars 2017), environ 300 signalements de toxicovigilance y sont effectués par an, dont 90 % par des usagers.

Chaque année, les centres antipoison enregistrent environ 190 000 cas d'exposition, dont 80 000 présentent des symptômes (42 %) (figure 2). Les cas résultent d'une exposition aiguë pour 95 % d'entre eux et concernent des enfants âgés de moins de 5 ans pour 40 % d'entre eux. Les appels proviennent de particuliers (50 %), professionnels de santé (40 %, essentiellement d'urgentistes, pédiatres, médecins généralistes et très peu de médecins du travail), ou d'autres origines (10 %). Les circonstances d'exposition sont le plus souvent (40 %) le fait d'une méconnaissance du risque (jeunes enfants ou personnes souffrant de troubles cognitifs), d'erreur thérapeutique (15 %), de tentative de suicide (10 %) ou de mésusage non suicidaire des produits (2 %). Les accidents professionnels représentent 5 % des cas d'exposition accidentelle (avec ou sans symptôme) et 11 % des cas d'exposition accidentelle avec symptôme. Compte-tenu du caractère universel du champ de la RTU (« tous produits et substances »), les agents d'exposition observés peuvent concerner tout type de produit (tableau III). Ainsi, les CAP recueillent des données utiles à toutes les vigilances « produits ».

**QUELLES SONT LES DONNÉES PLUS PARTICULIÈREMENT UTILES POUR LA TOXICOVIGILANCE ?**

Pour chaque appel à la RTU, le toxicologue évalue les risques toxicologiques, diagnostique, oriente la conduite à tenir, conseille et participe à la prise en charge médicale du patient. Dans plus de 85 %

Figure 2 : Évolution annuelle des cas d'exposition (avec et sans symptôme) enregistrés par les centres antipoison (CAP) depuis 2000. Cas d'exposition accidentelle et volontaire (Source : système d'information commun des CAP)



↓ Tableau III

► RÉPARTITION DES CAS D'EXPOSITION ENREGISTRÉS PAR LES CENTRES ANTIPOISON (CAP) EN 2018 EN FONCTION DE LA VIGILANCE CONCERNÉE (Source : système d'information commun des CAP)

Vigilances	Agent/contexte	N	%	% cas avec symptômes
<b>ANSM</b>				
Matéiovigilance	Dispositifs médicaux	722	0,4 %	47,2 %
Addictovigilance	Drogues hors médicaments / toxicomanie, dépendance	1 325	0,7 %	84,9 %
Cosmétovigilance	Mélanges cosmétiques	10 658	5,6 %	36,4 %
Pharmacovigilance	Médicaments humains dont erreur médicamenteuse	65 894 21 737	34,3 % →11,3%	32,8 % →19,6%
<b>ANSES</b>				
Nutrivigilance	Compléments alimentaires	1 043	0,5 %	27,1 %
Pharmacovigilance vétérinaire	Médicaments vétérinaires	1 304	0,7 %	29,6 %
Phytopharmacovigilance	Mélanges phytopharmaceutiques	6 614	3,4 %	46,4 %
Toxicovigilance	Autres mélanges commerciaux (domestiques ou industriels) – dont mélanges biocides, articles d'habillement ou d'ameublement, animaux, plantes, champignons...	104 343	54,4 %	47,2 %
<b>TOTAL</b>		<b>191 903</b>	<b>100 %</b>	<b>41,7 %</b>

## La toxicovigilance : qu'est-ce que c'est et à quoi ça sert ?

des cas, grâce notamment à la connaissance précise des compositions disponibles dans la BNPC, on peut évaluer que le risque sanitaire pour la personne exposée est faible ou nul et, sauf difficulté particulière, le patient peut être traité à domicile, sous la surveillance de son entourage, avec un suivi rapproché du CAP dans un cadre de télé-médecine.

L'urgence passée, des informations complémentaires sont recueillies par le CAP, auprès du patient resté à domicile, du professionnel de santé qui a appelé ou du service où le patient a été admis. Sont concernés principalement les cas d'intoxication inhabituels (par leur voie d'exposition, circonstances, effets de santé...), graves ou évitables. Le suivi de l'évolution clinique de la personne intoxiquée (guérison, séquelles ou décès), parfois à distance de l'exposition, est nécessaire à la toxicovigilance. Ce travail demande aux CAP du temps d'investigation et des ressources humaines spécifiques, s'ajoutant à celles de la RTU.

### CONFIRMATION ET PRÉCISION DES AGENTS DE L'EXPOSITION

L'identification précise du produit en cause, notamment les données de composition comme les substances actives, les co-formulants, les excipients, les solvants, les arômes, les préparations parfumantes ou les colorants, est essentielle car elle seule permet l'évaluation du risque pour la personne exposée. La toxicité d'un mélange n'est pas la somme de la toxicité de ses ingrédients : la toxicité globale du mélange peut être augmentée ou diminuée. Parfois, l'essentiel de la toxicité n'est pas apporté par les ingrédients actifs. Cette identification, fondamentale, n'est aujourd'hui réalisée que

sur un faisceau d'éléments plus ou moins fiables et précis : le nom du produit lu sur l'étiquette, le nom de l'industriel metteur sur le marché, la typologie de l'emballage, le mode d'utilisation et les usages, la forme physique...

Devant ces difficultés critiques impactant le soin et la toxicovigilance, la création d'un identifiant unique de composition (UFI : *Unique Formulation Identifier*) a été portée au niveau européen par les centres antipoison et les autorités françaises et il est inclus dans le règlement CLP. Cet identifiant, formé de 16 caractères alphanumériques, comporte l'identification de l'industriel metteur sur le marché, un identifiant de la composition garanti unique par lui au sein de ses produits, une clé de contrôle [5]. Les mélanges commercialisés sur le marché grand public pourront ainsi être identifiés à partir de 2020 sans aucune ambiguïté. Tous les UFI seront intégrés dans la BNPC, permettant aux toxicologues des CAP d'accéder immédiatement à toutes les informations disponibles pour les produits déclarés.

De même, pour des expositions à des toxines naturelles, le toxicologue du CAP a besoin d'identifier au mieux la plante, le champignon ou l'animal. La transmission d'une photographie est demandée et soumise instantanément à des experts du domaine concerné. À cette fin, les CAP ont mis en place une liste d'experts en mycologie (« Mycoliste ») et une autre en botanique (« Phytoliste ») [6, 7].

### GRAVITÉ DE L'INTOXICATION

Le critère de gravité contribue à évaluer l'impact sanitaire d'une exposition et à décider d'éventuelles actions de prévention. La gravité des cas saisis dans le SICAP est évaluée selon une méthode dérivée

du *Poisoning severity score* (PSS ou score de gravité de l'intoxication) pour les intoxications aiguës [8] et de l'évaluation des séquelles via l'incapacité permanente partielle (IPP) pour les intoxications (barème indicatif fourni par l'annexe 1 de l'article R. 434-32 du Code de la Sécurité sociale ou, à défaut, le barème du Code des pensions civiles et militaires de retraite).

La gravité comporte 5 niveaux, superposables pour les intoxications aiguës aux niveaux du PSS (<https://tv.antipoison.fr/gravite.html>) :

- 0** : gravité nulle ou absence de symptôme ;
- 1** : gravité faible ou signes ou symptômes bénins ;
- 2** : gravité modérée ou signes ou symptômes de sévérité modérée ;
- 3** : gravité forte, menace du pronostic vital ou séquelles importantes ;
- 4** : décès.

### IMPUTABILITÉ DES ATTEINTES DE SANTÉ OBSERVÉES À L'EXPOSITION

L'imputabilité correspond à la force du lien causal entre les effets sanitaires, cliniques ou biologiques rapportés et l'exposition à un produit ou une substance. Elle peut être évaluée pour chaque couple « agent-symptôme » ou pour l'ensemble des effets de santé observés aux éléments de l'exposition (imputabilité dite globale).

La méthode d'évaluation de l'imputabilité en toxicovigilance prend en compte des déterminants d'imputabilité intrinsèques (exposition, chronologie, éléments objectifs de caractérisation causale, diagnostic différentiel) et extrinsèques (bibliographie). Au final, l'imputabilité est évaluée sur 5 niveaux (<https://tv.antipoison.fr/imputabilite.html>) :

- i0** : imputabilité nulle ;
- i1** : imputabilité douteuse, non exclue ;



- i2:** imputabilité possible ;
- i3:** imputabilité probable ;
- i4:** imputabilité très probable.

L'évaluation de l'imputabilité nécessite que certaines informations soient précisément renseignées dans le dossier médical, comme les éléments de chronologie : dates d'exposition, de début et de fin des symptômes, qui permettent d'établir le délai de survenue des symptômes et leur durée, c'est-à-dire le chronogramme de l'intoxication suite à l'exposition.

### CONTEXTE DE SURVENUE DE L'EXPOSITION ET ANALYSE CAUSALE

Afin de proposer des mesures correctrices, un dernier élément nécessaire à une vigilance consiste à rechercher et établir le plus en amont de l'exposition possible les causes de l'intoxication. L'analyse détaillée des circonstances de l'exposition, de leur contexte, permet de rechercher pourquoi l'intoxication a eu lieu et d'établir un « arbre des causes » [9]. Cette instruction particulière du dossier dans le cadre des vigilances et son analyse se font, une fois la situation stabilisée, à distance de la prise en charge médicale. Un parallèle existe avec d'autres vigilances (radioprotection, sécurité au travail) et démarche de qualité et sécurité des soins [10].

### QUELLES UTILISATIONS DES DONNÉES POUR LA SÉCURITÉ SANITAIRE ET LA SANTÉ PUBLIQUE ?

Pour répondre à la finalité d'identification de situations ou de produits à risque d'effets indésirables, la toxicovigilance utilise plusieurs moyens dont la détection des si-

gnaux et des alertes, la réalisation d'études scientifiques, la surveillance programmée.

### LE SIGNAL ET L'ALERTE

Dans le cadre de sa mission de coordination du dispositif de toxicovigilance, l'ANSES organise la réception et le traitement des signaux et alertes de toxicovigilance. Les signaux, transmis directement par messagerie (boîte « alertes ») à l'ANSES, peuvent notamment provenir du réseau des CAP, des CRPV, des CEIP, de l'ANSM, des Cellules d'intervention en région (Cire) de Santé Publique France, de la Direction générale de la santé (DGS) ou de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), de professionnels de santé (notamment des médecins du travail), d'autres professionnels, d'usagers, du système d'alerte rapide pour les denrées alimentaires et les aliments pour animaux de l'Union Européenne (*Rapid alert system for food and feed* – RASFF), de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (*European Food Safety Authority* - EFSA), du Réseau international des autorités de sécurité sanitaire des aliments (INFOSAN) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et enfin, de la détection automatisée de signaux dans les bases de données (surveillance syndromique, fouille de données sans *a priori*).

Lorsqu'un ou plusieurs cas d'intoxication attire(nt) l'attention du réseau des CAP et de l'ANSES, pouvant constituer un signal sanitaire, plusieurs étapes sont mises en œuvre :

**1/** La recherche de cas similaires dans le SICAP : cette recherche est faite dans les 24 heures ouvrées par l'ANSES, en lien avec le réseau des CAP. En pratique, elle est réa-

lisée pour tous les signalements dès lors qu'il peut y avoir des cas dans le SICAP. Cela peut concerner tout type de produits : par exemple, compléments alimentaires frelatés (stimulant sexuel ou amaigrissant) ou non, produits illégaux vendus sur internet (« solution minérale miracle »), plants de datura présents dans des espaces publics [11], « Slime » artisanal [12], piles boutons [13]...

La cellule opérationnelle de toxicovigilance, très réactive, est sollicitée pour identifier les agents sur lesquels doit porter la recherche de cas, valider les éventuels cas graves et évaluer leur imputabilité. Les cas d'imputabilité nulle, traduisant une absence de lien causal entre l'exposition et les symptômes rapportés, sont exclus de l'analyse du signal.

**2/** L'information du réseau des CAP sur l'alerte en cours et, si besoin, la demande de création d'un (ou plusieurs) agent(s) d'alerte aux gestionnaires de la BNPC pour faciliter le suivi des cas.

**3/** Pour les produits réglementés, la transmission à la vigilance concernée en fonction du statut du produit.

**4/** La transmission aux tutelles (DGS, DGCCRF...) pour d'éventuelles mesures de gestion.

### EXEMPLES D'ALERTE : BRÛLURES LIÉES À UN VERRUCIDE

En juin 2018, le CAP d'Angers a signalé le cas d'un nourrisson de 10 mois exposé accidentellement à un verrucide contenant de l'acide formique à 80 %, kératolytique et fortement corrosif (classé H314 « Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves »). Sa mère avait confondu le flacon destiné à traiter les verrues de sa grande sœur avec le flacon de vitamine D du nourrisson. Ce dernier a ingéré

### La toxicovigilance : qu'est-ce que c'est et à quoi ça sert ?

une grande quantité de produit, le compte-goutte du flacon verrucide étant beaucoup plus large que celui de vitamine D. Le nourrisson a rapidement présenté des brûlures péribuccales avec phlyctènes. Une fibroscopie œsogastrique, réalisée en urgence, a montré des lésions œsophagiennes circonférentielles de stade IIb (avec un risque de séquelles par sténose) et une ulcération gastrique.

S'agissant d'un dispositif médical, l'ANSES a signalé ce cas de gravité forte à la DGS (tutelle) et à l'ANSM dans le cadre de la matériovigilance. L'ANSM a pris ensuite des mesures de police sanitaire auprès du fabricant qui s'est engagé à modifier la couleur du bouchon pour éviter les confusions avec d'autres produits et à renforcer les mentions de sécurité sur l'emballage primaire et secondaire du produit (rajouts de mentions d'alerte, augmentation de la taille du pictogramme et répétition du pictogramme sur plusieurs faces de l'emballage secondaire du produit).

#### LES ÉTUDES SCIENTIFIQUES

Suite à un signal, à une saisine d'un ministère ou à l'évaluation programmée d'une substance, les données des CAP sont également utilisées pour documenter des situations à risque d'effet toxique chez l'homme dans le cadre d'études scientifiques, avec l'appui des groupes de travail (GT) scientifiques de l'ANSES : Vigilance des produits chimiques, Toxicovigilance des produits réglementés, Vigilance des toxines naturelles. Ces groupes sont constitués pour un mandat de 3 ans selon la charte de l'expertise des Agences (appel à candidature, déclaration publique d'intérêt...). Les travaux des GT de l'ANSES sont valorisés sous forme d'avis scientifiques ou de rapports d'étude publiés sur le site Inter-

net de l'ANSES. Un GT de l'ANSM : « Interface avec le réseau de toxicovigilance » est aussi amené à utiliser les données des CAP.

#### EXEMPLE : DOSETTES HYDROSOLUBLES DE LESSIVE LIQUIDE : ÉTUDE « AVANT – APRÈS » MESURES DE GESTION

Une étude sur les cas d'exposition aux unidoses hydrosolubles (dosettes) de lessive liquide rapportés au réseau des centres antipoison de janvier 2010 à octobre 2018 a été conduite pour évaluer l'impact de la mise en place de mesures de prévention [14].

Les dosettes ont intégré le marché français à partir des années 2005 et ont connu un essor sur le marché mondial à partir de 2010. Elles sont constituées par le remplissage d'un film hydrosoluble de lessive liquide qui est ensuite segmenté pour former une dose unique ayant l'aspect de petites balles souples remplies d'un liquide coloré. L'enfant en bas-âge explore son environnement et attrape facilement une dosette laissée à sa portée. L'enfant serre la dosette et exerce une pression suffisante pour entraîner des projections de liquide lessiviel au visage (yeux, bouche), d'autant plus facilement que le film hydrosoluble est fragilisé par la salive ou les doigts humides. Plus concentré en composants tensio-actifs (>15 %) que la lessive classique, le contenu d'une dosette est plus irritant voire corrosif en cas de contact prolongé avec la peau ou les muqueuses (oculaire, digestive). Sa viscosité est également plus élevée, ce qui favorise le contact prolongé et donc le risque de brûlure avec la peau ou les muqueuses et rend le rinçage plus difficile. Suite à des alertes européennes et internationales, une étude du réseau des CAP a permis de recenser 7 562 cas d'exposition aux unidoses hydrosolubles de les-

sive liquide de 2005 à 2012, dont 67 % étaient symptomatiques : les patients concernés étaient particulièrement jeunes, puisque 93 % étaient âgés de 0 à 5 ans, dont 7 % de moins de 1 an. Les cas symptomatiques étaient de gravité forte pour 2 % d'entre eux et correspondaient à des atteintes oculaires le plus souvent (kératites, dont 1 cas nécessitant une greffe de cornée), respiratoires et digestives.

Les industriels ont tout d'abord mis en place des mesures de prévention pour réduire le risque d'accès à la boîte (pictogramme « tenir hors de portée des enfants », campagnes d'information télévisuelles et par internet) et à la dosette (boîte opaque et non plus transparente, renfort du clapet de sécurité du couvercle). Ces mesures ont été rendues obligatoires à partir de mi-2015 avec l'ajout de mesures concernant le film hydrosoluble destinées à réduire le risque de contact avec le produit lessiviel (inclusion d'un amérissant, augmentation de la résistance à la pression et à la dissolution).

Une étude rétrospective observationnelle des données des CAP a permis d'évaluer les tendances « avant et après » les mesures de gestion, afin d'évaluer l'impact des actions de santé. Cette étude a mis en évidence une augmentation des cas d'exposition à des dosettes de 2010 à mi-2013, puis une diminution de mi-2013 à fin 2015, et une stagnation depuis 2016. Les cas ayant été exposés essentiellement par voie orale (81 %) et par voie oculaire (15 %), une analyse plus fine a été conduite par voie et selon la présence ou l'absence de symptôme. Au final, les résultats ont montré, depuis 2016 à 2019 (1<sup>er</sup> trimestre), une tendance à l'augmentation des cas par voie orale sans symptôme et la diminution des cas par voie orale avec symptôme. Les cas d'exposition par voie oculaire,

presque tous symptomatiques, ont également tendance à augmenter. Sans pouvoir démontrer de lien de cause à effet, cette étude a permis de poser l'hypothèse que l'ajout de l'amérisant dans le film hydrosoluble favoriserait le retrait immédiat de la dosette que l'enfant vient de porter à la bouche et, qu'*a contrario*, l'augmentation de la pression sur le film hydrosoluble rendu plus résistant favoriserait le risque de projection oculaire.

#### **EXEMPLE : EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES À LA PHOSPHINE LORS DE L'OUVERTURE DE CONTENEURS [154]**

Un autre exemple porte sur les expositions professionnelles à la phosphine lors de l'ouverture de conteneurs. En effet, les produits à base de phosphures (aluminium, calcium, magnésium, zinc) sont utilisés comme insecticides ou rodenticides pour traiter les lieux de stockage des denrées alimentaires. En présence d'humidité, les phosphures dégagent de la phosphine qui peut être à l'origine d'effets irritants ou corrosifs, voire de signes d'intoxication générale sévère, en fonction de la concentration.

Une étude des cas d'exposition aux phosphures ou à des dégagements de phosphine survenant dans le cadre d'une activité portuaire ou maritime, ou à l'ouverture de conteneurs, a permis d'identifier 12 cas symptomatiques enregistrés par les CAP de 2011 à 2017. Pour tous les cas, il s'agissait d'hommes, âgés en moyenne de 35,7 ans et exposés dans un contexte d'accident professionnel. La voie d'exposition la plus fréquente était respiratoire, puis cutanée ou oculaire. Les symptômes décrits étaient tous bénins, de type irritatif (respiratoires, cutanés ou oculaires), parfois associés à des signes généraux (céphalées, nausées, vertiges, asthénie, douleurs épigastriques ou malaises).

Afin de prévenir les accidents, cette étude a permis de conclure à la nécessité de mener régulièrement des actions de sensibilisation des dockers : information sur les risques, interprétation de la signalétique, consignes de sécurité à respecter lors de l'ouverture d'un conteneur [16].

#### **EXEMPLE : INTOXICATIONS DE PROFESSIONNELS ET DE PARTICULIERS SUITE À LA MANIPULATION DE CORAUX D'AQUARIUM**

Un 3<sup>e</sup> exemple d'étude concerne les expositions de professionnels de l'aquariophilie ou de particuliers à la palytoxine, présente dans des coraux mous d'aquarium d'eau de mer [17].

La commercialisation des coraux mous au grand public, par des magasins ou des sites internet spécialisés, semble s'être développée, entraînant une augmentation du risque d'exposition humaine à la palytoxine par contact lors de la manipulation des coraux mous des genres *Zoanthus* et *Palythoa* (entretien de l'aquarium, brossage et nettoyage des coraux...), notamment des muqueuses (yeux, bouche), mais également par inhalation (aérosols libérés par les coraux).

Une étude des cas d'exposition à la palytoxine rapportés au réseau des CAP de 2000 à 2017 et survenus dans un contexte de manipulation de coraux mous d'aquarium, a permis d'identifier 23 cas, tous symptomatiques, d'imputabilité non nulle. Trois quarts des cas ont été enregistrés en 2016 et 2017, témoignant de la disponibilité croissante de ces coraux sur le marché. Si les expositions, toutes accidentelles, concernaient majoritairement des particuliers (16 cas), 30 % d'entre elles concernaient cependant des professionnels (7 cas). Les deux tiers des cas étaient exposés par plusieurs voies simultanées (res-

piratoire, cutanée, oculaire), à l'origine de plusieurs atteintes locales ou diffuses. Il s'agissait principalement de signes généraux, neurologiques (maux de tête, douleurs musculaires), digestifs (nausées, vomissements), respiratoires (difficultés respiratoires, toux), oculaires (conjonctivite, kératite) ou cutanés (prurit, irritation). Il est important de mentionner que l'intoxication était de gravité moyenne à forte pour un tiers des cas (8 cas) avec notamment une difficulté respiratoire, une hypertension artérielle ou une fatigue persistante pendant plusieurs jours. Une personne a présenté une atteinte de la cornée (kératite) nécessitant une greffe.

L'étude approfondie des circonstances a permis de mettre en évidence des gestes ou comportements à risque d'intoxication. Par ailleurs, sur les 23 cas, seules 4 personnes, toutes des professionnels, portaient certains équipements de protection individuelle (EPI), mais ceux-ci étaient incomplets par rapport au risque d'intoxication par la palytoxine.

Au final, l'ANSES et les CAP préconisent une information auprès du public et des professionnels ainsi que des mesures de prévention collective et individuelle, notamment pour les professionnels du secteur de l'aquariophilie, qui peuvent être amenés à manipuler ces coraux dans de nombreuses situations (réception des coraux importés, vente aux particuliers, nettoyage d'aquariums des magasins ou de particuliers).

#### **LES SURVEILLANCES SAISONNIÈRES**

Les données de toxicovigilance peuvent également être utiles dans le cadre de surveillance nationale programmée de certaines intoxications, plus particulièrement pour les toxines naturelles.

## La toxicovigilance : qu'est-ce que c'est et à quoi ça sert ?

Une surveillance saisonnière des intoxications par des champignons est réalisée chaque année depuis 2010 : de juillet à décembre, l'ANSES suit chaque semaine, avec l'appui du réseau des CAP, le nombre de cas d'intoxication afin de détecter le pic des intoxications et de publier, de façon concomitante, des recommandations de cueillette et consommation des champignons [18, 19]. Les cas de gravité forte et les décès sont validés (gravité et imputabilité confirmées) « au fil de l'eau » par un référent toxicologue des CAP après lecture du dossier médical complet des cas.

Une surveillance des morsures de serpents enregistrées par les CAP a également été mise en place, suite à l'alerte consécutive à l'augmentation, en juillet 2016, du nombre d'envenimations vipérines dans un contexte de pénurie des stocks de sérums anti-venin de vipères [20].

### LA SURVEILLANCE SYNDROMIQUE

Véritable source de signal complémentaire aux signalements spontanés et à la déclaration de cas d'intoxication, la surveillance syndromique, en toxicovigilance, est une méthode de détection automatisée de signaux basée sur l'analyse systématique, prospective et en continu, des cas d'intoxication enregistrés par les CAP, dans l'objectif de détecter des pics d'événements sanitaires inattendus, présentant des atteintes cliniques similaires, plus ou moins disséminés sur le territoire, sans connaissance préalable de leur exposition éventuelle à un même agent ou à une même famille d'agents. L'analyse porte plus particulièrement sur des « entités médicales » (dont différents syndromes) définies par un regroupement de signes cliniques ou symp-

tômes, correspondant à l'atteinte d'un organe, d'une fonction ou d'un appareil du corps humain (troubles du rythme cardiaque, éruption cutanée, irritation des voies aériennes supérieures, troubles de la conscience...), sans *a priori* sur les agents pouvant être à l'origine de leur survenue.

Au total, 68 entités médicales ont été prédéfinies avec l'expertise des toxicologues des CAP, puis testées. En pratique, pour chacune des entités médicales, l'algorithme recherche quotidiennement et détecte un signal statistique lorsque le nombre de cas observé les 7 derniers jours est supérieur au nombre de cas attendus, en considérant l'ensemble de l'historique des données du SICAP.

En cas de signal, les toxicologues de l'ANSES et des CAP relisent les dossiers des cas d'intoxication composant le signal et valident ou infirment le signal. Si les intoxications sont liées (correspondant à un ou plusieurs agrégats de cas qui partagent la même étiologie ou le même facteur d'émergence), le signal est validé, ce qui permet de confirmer et caractériser un éventuel risque pour la population. Si les intoxications n'ont pas de lien entre elles (familles d'agent différentes, contextes différents, localisation géographique notamment), le signal est infirmé. Pour les signaux comportant de nombreux cas, un outil d'aide à l'analyse du signal, tenant compte des agents d'exposition, de ses circonstances et de sa localisation géographique, est en cours de construction par l'ANSES et les CAP.

#### EXEMPLE DE SIGNAL VALIDÉ : FARINE DE SARRASIN CONTAMINÉE PAR DU DATURA [21]

Le 20 novembre 2018, un signal de 2 cas de l'entité « syndrome anticholinergique » (figure 3), a été le

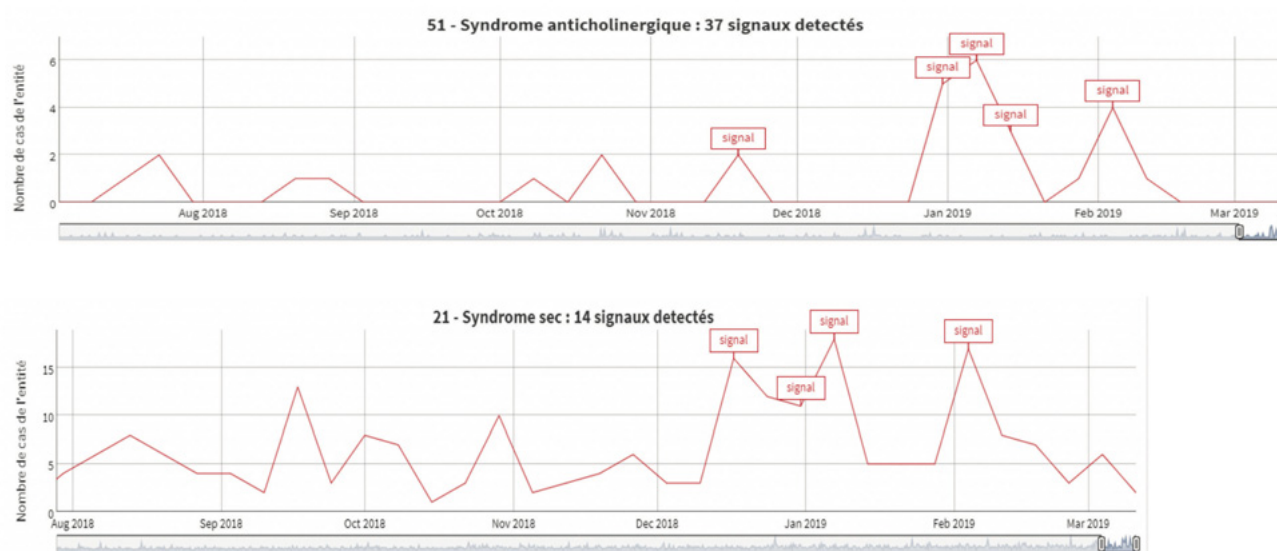
point de départ d'une alerte liée à de la farine de sarrasin biologique contaminée par du datura et commercialisée en grandes surfaces. Ces cas concernent 2 personnes intoxiquées 3 jours plus tôt lors d'un repas, après avoir consommé des crêpes maison préparées avec un paquet de farine acheté en grande surface. Une deuxième intoxication collective de 4 personnes, ayant présenté les mêmes symptômes après avoir consommé des crêpes maison confectionnées avec un paquet de farine de la même marque et issu du même fournisseur, mais acheté en grande surface dans une région différente, a été identifiée.

Suite à cette alerte et à l'enquête de la traçabilité remise par le producteur, la DGCCRF a mis en œuvre, le 23 novembre, des mesures de retrait et rappel du lot de farine contaminé auprès des grandes et moyennes surfaces concernées, et a publié un avis de rappel du lot contaminé.

Cependant, le 14 décembre, la surveillance syndromique (entité « syndrome sec », figure 3) a permis de détecter 4 cas supplémentaires d'intoxication à la farine de sarrasin à l'origine de l'alerte (mêmes marque et numéro de lot), mais pour lesquels le paquet avait été acheté le 8 décembre, après la mise en place des premières mesures de gestion. L'ANSES a alerté la DGCCRF sur la persistance des cas malgré les mesures de retrait et rappel du lot concerné et de nouvelles mesures ont été prises. Au total, 157 cas d'intoxication ont été recensés, à la fois en métropole et Outre-mer, entre novembre 2018 et février 2019.

Les dosages dans la farine contaminée ont montré que la somme des alcaloïdes tropaniques (atropine et scopolamine) était très élevée, égale à  $62\ 000 \pm 14\ 000\ \mu\text{g}/\text{kg}$  de farine. D'après l'avis de l'EFSA

Figure 3 : Séries temporelles de surveillance syndromique (entités « syndrome anticholinergique » et « syndrome sec ») ayant permis de détecter les cas d'intoxication par de la farine de sarrasin contaminée par du datura (Source : système d'information commun des centres antipoison et agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail)



du 23 septembre 2013, la dose de référence aiguë (ARfD<sup>1</sup>), estimée à 0,016 µg/kg de masse corporelle par jour, était dépassée pour un individu de 60 kg lors de la consommation de seulement 20 mg/jour de cette farine.

Suite à cette alerte, l'ANSES a été saisie pour réviser le seuil d'intervention réglementaire pour les alcaloïdes tropaniques de 100 µg/kg de farine de sarrasin, jugé insuffisamment protecteur.

L'évaluation des risques a conclu que la teneur en alcaloïdes tropaniques (atropine et scopolamine) qui permettait de ne pas dépasser l'ARfD variait de 13,2 µg à 16 µg/kg de farine de sarrasin selon deux approches de calcul d'exposition différentes, très inférieure au seuil de 100 µg/kg actuellement autorisé [22]. Cette teneur correspondrait à la consommation de 5 à 6 galettes maximum pour les adultes et 1 galette maximum pour les enfants de moins de 3 ans.

Sans préjuger de l'éventuelle mo-

*1. Acute Reference Dose (ARfD), ou dose de référence aiguë : quantité maximale de substance active qui peut être ingérée par le consommateur pendant une courte période (c'est-à-dire au cours d'un repas ou d'un jour, dans la nourriture ou l'eau de boisson), sans effet dangereux pour sa santé.*

dification du seuil d'intervention réglementaire, cette alerte a mis en avant un manque d'efficacité des mesures de retrait-rappel des lots contaminés dans les magasins.

D'autres méthodes de détection automatisée de signaux sont en cours de développement à partir de l'analyse des données des CAP :

- l'étude des tendances chronologiques de cas associés à certaines classes ou familles d'agents (détergents, imperméabilisants...), qui permet de détecter des augmentations progressives de cas, non visibles par la surveillance de pics « épidémiques » de ces intoxications, mais par des augmentations à moyen terme ;
- la recherche d'associations inconnues entre des caractéristiques de certaines intoxications (symptômes, ingrédients des produits, circonstances d'exposition...), correspondant à la fouille de données sans *a priori*, qui est une autre méthode rétrospective pouvant faire émerger des signaux faibles.

## PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

Essentiellement basée sur l'utilisation des données des CAP, ces derniers pouvant être appelés par tout particulier ou tout professionnel de santé (y compris médecins du travail) dans le cadre de la RTU, la toxicovigilance permet de détecter des signaux sanitaires ou de contribuer à l'analyse de signaux provenant d'autres sources, et renforce ainsi la sécurité sanitaire par la prévention des intoxications et la protection des populations.

Le transfert de la toxicovigilance à l'ANSES a permis de développer, en lien avec le réseau des CAP, des interactions avec les vigilances que l'ANSES coordonnait déjà (pharmacovigilance du médicament vétérinaire, phytopharmacovigilance, nutrivigilance, vigilance et prévention des pathologies professionnelles). Toute l'actualité des vigilances de l'ANSES est accessible en

### La toxicovigilance : qu'est-ce que c'est et à quoi ça sert ?

ligne dans le bulletin « Vigil'Anses » (<http://vigilanses.anses.fr>).

Cependant, l'absence de discipline universitaire de toxicologie médicale demeure un frein à l'attractivité des CAP pour les médecins et limite la création de postes hospitalo-universitaires pérennes dédiés à la toxicovigilance.

La participation au réseau de toxicovigilance d'autres professionnels de santé (réanimateurs, médecins légistes, pédiatres...) par le signalement de cas d'intérêt toxicologique est souhaitée.

Si la mise en place du portail de signalement des événements indésirables sanitaires permet d'améliorer la visibilité des différentes vigilances, la promotion de la déclaration auprès des professionnels de santé, dont les médecins du travail, doit être maintenue.

Enfin, le développement de méthodes de détection automatisée de signaux à partir des données des CAP, enjeu important de l'évolution de la toxicovigilance, a apporté des premiers résultats concluants.

#### Remerciements

*Les auteurs remercient l'ensemble des centres antipoison pour leur activité quotidienne de réponse à leurs demandes de prise en charge, d'enregistrement et de suivi des dossiers.*

#### POINTS À RETENIR

- La toxicovigilance a pour objet la surveillance des intoxications humaines liées aux produits naturels ou de synthèse, disponibles sur le marché ou présents dans l'environnement, notamment sur le lieu de travail, et qui n'entrent pas dans le champ des autres vigilances nationales réglementées.
- En pratique, elle concerne les effets indésirables liés, notamment, aux produits domestiques et/ou industriels, ainsi qu'aux articles d'habillement ou produits d'ameublement ou encore aux toxines naturelles de l'environnement (plantes, animaux, champignons...).
- Elle est coordonnée par l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) depuis 2016.
- Elle repose actuellement sur l'étude des données des 8 centres antipoison (CAP) et des 2 dispositifs de toxicovigilance ultra-marins.
- Les CAP ont une activité de « télémédecine » (réponse téléphonique à l'urgence – RTU), spécialisée en toxicologie médicale, ouverte à tout demandeur, notamment médecins du travail, 24h/24, 7j/7 toute l'année.
- Les CAP, ayant accès à la base nationale des produits et compositions (la BNPC), peuvent être sollicités par les médecins du travail concernant des informations sur des mélanges commerciaux en cas d'intoxication.
- Les signaux et alertes de toxicovigilance peuvent provenir du réseau des CAP, d'autres réseaux nationaux ou régionaux de professionnels de santé, du portail de signalement des événements sanitaires indésirables, des agences de sécurité sanitaire, des ministères, de systèmes d'alertes européens ou internationaux, ainsi que de programmes de détection automatisée de signaux (surveillance syndromique).
- Les données des CAP sont utiles à l'étude des signaux et alertes sanitaires, à la réalisation de surveillances sanitaires programmées ou d'études thématiques spécifiques, pouvant conduire à des recommandations.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 | Préconisations pour une réforme du dispositif de vigilances sanitaires. Rapport de mission. Septembre 2014. Paris : Ministère chargé de la Santé ; 2014 : 52 p. (non publié).
- 2 | La veille et l'alerte sanitaires en France. Santé Publique France, 2011 ([www.santepubliquefrance.fr/docs/la-veille-et-l-alerte-sanitaires-en-france](http://www.santepubliquefrance.fr/docs/la-veille-et-l-alerte-sanitaires-en-france)).
- 3 | BLOCH J - Les alertes à l'ANSES. In: MARANO F, ZMIROU-NAVIER D (Eds) - Alerte en santé publique. *Actual Dos Santé Publique*. 2019 ; 106 : 27-29.
- 4 | Avis et rapport de l'ANSES relatif aux usages de la méthylisothiazolinone (MIT) dans les produits à usage courant et aux risques associés de sensibilisation cutanée et respiratoire. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. Février 2016. ANSES, 2016 ([www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-de-lanses-relatif-aux-usages-de-la-m%C3%A9thylisothiazolinone-mit-dans-les](http://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapport-de-lanses-relatif-aux-usages-de-la-m%C3%A9thylisothiazolinone-mit-dans-les)).
- 5 | L'UFI et sa signification pour vos étiquettes de produit. ECHA-18-B-02-FR. Agence européenne des produits chimiques (ECHA), 2018 (<https://poisoncentres.echa.europa.eu/fr/ufi-generator>).
- 6 | BOURGEOIS N, BRUNEAU C, COURTOIS A, NISSE P ET AL. - La Mycoliste : un outil d'aide à l'identification des champignons impliqués dans les intoxications humaines en France. Bilan de fonctionnement 2014-2015. *Toxicol Anal Clin*. 2017 ; 29 (2 Suppl) : S32-S33.
- 7 | VILLA A - Phytologistes, mycologistes : les listes d'experts en appui des toxicologues. *Toxicol Anal Clin*. 2018 ; 30 (3) : 166-67.
- 8 | PERSSON HE, SJÖBERG GK, HAINES JA, PRONCZUK DE GARBINO J - Poisoning Severity Score. Grading of Acute Poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998 ; 36 (3) : 205-13.
- 9 | COMPIÈGNE I, CUNY X, FADIER E, DUVAL C ET AL. - L'analyse de l'accident du travail. La méthode de l'arbre des causes. Éditions INRS ED 6163. Paris : INRS ; 2019 : 24 p.
- 10 | Amélioration des pratiques et sécurité des soins. La sécurité des patients. Mettre en œuvre la gestion des risques associés aux soins en établissement de santé. Des concepts à la pratique. Haute Autorité de santé (HAS), 2012 ([www.has-sante.fr/jcms/c\\_1239410/fr/mettre-en-oeuvre-la-gestion-des-risques-associes-aux-soins-en-etablissement-de-sante](http://www.has-sante.fr/jcms/c_1239410/fr/mettre-en-oeuvre-la-gestion-des-risques-associes-aux-soins-en-etablissement-de-sante)).
- 11 | LABADIE M - Datura ou les « fleurs du mal ». *Vigil'ANSES*. 2018 ; 5 : 10 ([https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/Vigil%27Anses-N5\\_Juin2018\\_5.pdf](https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/Vigil%27Anses-N5_Juin2018_5.pdf)).
- 12 | Exposition au Slime : données des centres antipoison et remontée d'alertes du Revidal-Gerda et du réseau Allergos. Rapport d'étude de toxicovigilance. ANSES, 2018 ([www.anses.fr/fr/system/files/Toxicovigilance2018SAo262Ra.pdf](http://www.anses.fr/fr/system/files/Toxicovigilance2018SAo262Ra.pdf)).
- 13 | LABADIE M - Gare aux piles boutons ! Un danger potentiel pour les jeunes enfants. *Vigil'ANSES*. 2019 ; 7 : 3-4 ([https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/Vigil%27Anses-N7\\_Fevrier2019VF\\_o.pdf](https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/Vigil%27Anses-N7_Fevrier2019VF_o.pdf)).
- 14 | SINNO-TELLIER S - Les dosettes de lessive liquide doivent rester hors de portée des enfants ! *Vigil'ANSES*. 2018 ; 5 : 11-13 ([https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/Vigil%27Anses-N5\\_Juin2018\\_5.pdf](https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/Vigil%27Anses-N5_Juin2018_5.pdf)).
- 15 | Expositions à des préparations contenant des phosphures dans le cadre d'une activité portuaire ou maritime, ou lors de l'ouverture d'un conteneur - Étude rétrospective des observations enregistrées par les Centres antipoison et de toxicovigilance français (1999-2017). Rapport d'étude. ANSES ; 2018 ([www.anses.fr/fr/system/files/Toxicovigilance2018SAo290Ra.pdf](http://www.anses.fr/fr/system/files/Toxicovigilance2018SAo290Ra.pdf)).
- 16 | Dépoter un conteneur. Les quatre étapes pour intervenir en sécurité. 2<sup>e</sup> édition. Édition INRS ED 6194. Paris : INRS ; 2018 : 6 p.
- 17 | CALON T, SINNO-TELLIER S, DE HARO L, BLOCH J - Exposition à la palytoxine des personnes manipulant des coraux mous d'aquarium d'eau de mer : étude des cas rapportés au réseau des Centres antipoison de 2000 à 2017. *Toxicol Anal Clin*. 2019 ; 31 (1) : 64-76.
- 18 | SINNO-TELLIER S. - Amateurs de champignons, vérifiez votre cueillette : bilan des intoxications par des champignons en 2016. *Vigil'ANSES*. 2017 ; 2 : 4-6 ([https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/Vigil%27Anses-N2\\_Juin2017\\_vf\\_o.pdf](https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/Vigil%27Anses-N2_Juin2017_vf_o.pdf)).
- 19 | GREILLET C - Deux fois plus d'intoxications par des champignons et de cas graves en 2017 qu'en 2016. *Vigil'ANSES*. 2018 ; 6 : 3-5 ([https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/Vigil%27Anses-N6\\_Octobre2018\\_3.pdf](https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/Vigil%27Anses-N6_Octobre2018_3.pdf)).
- 20 | SINNO-TELLIER S - Alerte aux morsures de serpents durant l'été 2016. *Vigil'ANSES*. 2017 ; 1 : 3-4 ([https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/VigilansesN1\\_mars2017.pdf](https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/VigilansesN1_mars2017.pdf)).
- 21 | SINNO-TELLIER S - La surveillance syndromique : le big data au service des vigilances. *Vigil'ANSES*. 2019 ; 7 : 5-7 ([https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/Vigil%27Anses-N7\\_Fevrier2019VF\\_o.pdf](https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/Vigil%27Anses-N7_Fevrier2019VF_o.pdf)).
- 22 | Note d'appui scientifique et technique (AST) de l'ANSES relative à la mise à jour de l'avis de l'ANSES du 18 février 2009 relatif à la présence d'alcaloïdes (atropine et scopolamine) en tant que substances indésirables dans la farine de sarrasin destinée à la consommation humaine et à la pertinence du seuil de gestion provisoire proposé par la DGCCRF dans l'avis suscité. ANSES, 2019 ([www.anses.fr/fr/content/note-ast-de-lanses-relative-%C3%A0-la-mise-%C3%A0-jour-de-lavis-de-lanses-du-18-f%C3%A9vrier-2009-relatif-%C3%A0](http://www.anses.fr/fr/content/note-ast-de-lanses-relative-%C3%A0-la-mise-%C3%A0-jour-de-lavis-de-lanses-du-18-f%C3%A9vrier-2009-relatif-%C3%A0)).