

Identification et évaluation de signaux faibles en Toxicovigilance

3^{ème} Congrès National de Santé et Environnement,
SFSE, 5-6 décembre 2012

VIRIOT Delphine¹, SINNO-TELLIER Sandra¹, MANEL Jacques²

*¹Institut de veille sanitaire, Département Santé Environnement,
Unité Toxicovigilance et Surveillance des intoxications, Saint-Maurice*

²Centre antipoison et de toxicovigilance de Nancy



Identification et évaluation de signaux faibles en Toxicovigilance

Partie I Contexte

Partie II Qu' est-ce qu' un signal faible en toxicovigilance ?

Exemples de signaux faibles en toxicovigilance. Principales étapes de la démarche.

Partie III Conclusion



2

Définition et contexte réglementaire de la Toxicovigilance

« La **toxicovigilance** a pour objet la surveillance des **effets toxiques** pour l'homme, **aigus** ou **chroniques** d'un produit ou d'une substance, **naturelle** ou de **synthèse** disponible sur le marché ou présent dans l'environnement »

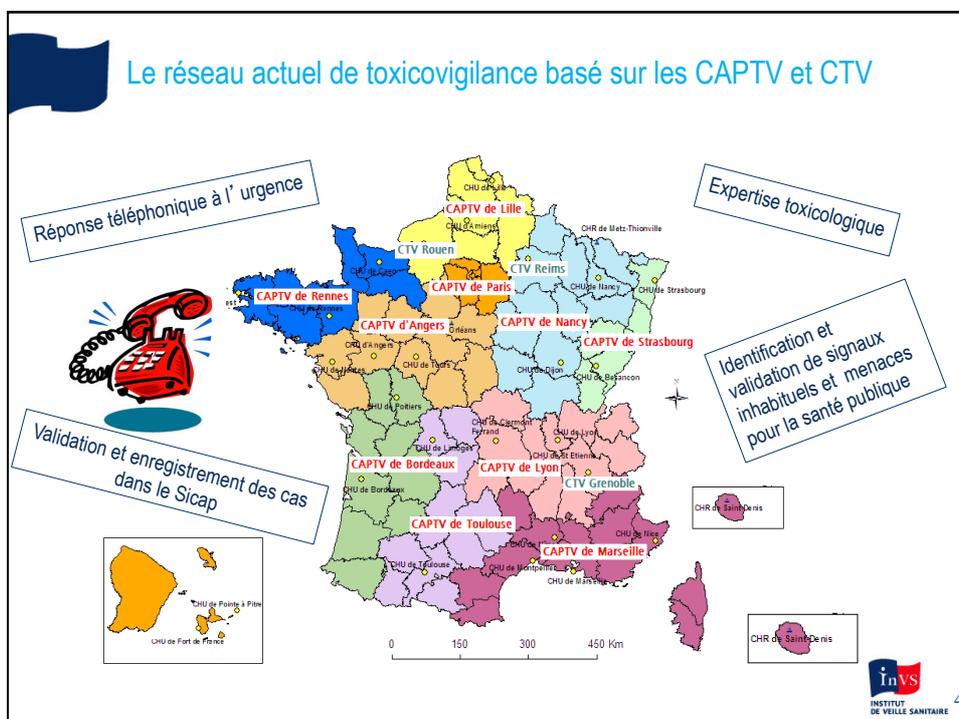
LOIS

LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1)

➤ Loi HPST n°2009-879 du 21 juillet 2009

- Inscription du dispositif de TV dans la loi et du rôle organisateur de l'InVS
- Article L.1413-4 du Code de la santé publique (version en vigueur au 1er mai 2012) : « [L'InVS] organise la toxicovigilance en s'appuyant sur un réseau comprenant notamment les organismes mentionnés à l'article L. 1341-1. »

Le réseau actuel de toxicovigilance basé sur les CAPTV et CTV



Type de données collectées par les CAPTV et CTV

Système d'information commun des centres antipoison (Sicap)

> 200 000 dossiers par an ≈ 80 000 cas d'intoxication par an

Produits/substances concernés

▪ Médicaments	41%
▪ Pdts usage domestique/ménager	17%
▪ Pdts usage professionnel	10%
▪ Subst. chimiques	4%
▪ Pdts alimentaires/diététiques	4%
▪ Pdts cosmétiques	4%
▪ Phytopharmaceutiques	3%
▪ Plantes	3%
▪ Autres	13%

Source : CAPTV 2006

Source principale : RTU

Origine des demandes

57% grand public

40% professionnels de santé

3% autres

Circonstances

16% volontaires

dont 90% de suicides

84% accidentelles

dont 60 % acc. vie courante

10% erreurs thérapeutiques

40% des cas < 4 ans



5

Identification et évaluation de signaux faibles en Toxicovigilance

Partie I Contexte

Partie II Qu'est-ce qu'un signal faible en toxicovigilance ?

Exemples de signaux faibles en toxicovigilance. Principales étapes de la démarche.

Partie III Conclusion



6

Exemple 1 : Produit sur internet (1/5)



Origine du signal :

CAPTIV Paris à l' ARS IDF et à l' InVS, octobre 2011 :
homme de 52 ans avec palpitations, vertiges, polypnée, sueurs
après prise de gélules « Animal cuts »



InVS
INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

7

Exemple 1 : Produit sur internet (2/5)



1^{ère} étape : caractérisation du produit

**Qualification réglementaire du produit : analyse de la composition
pour identifier le statut du produit**

(Médicament ? Complément alimentaire ? Autres ?)

- Prélèvements des stocks d'opérateurs de sites internet
- Analyses DGCCRF des stocks

Identification du circuit de distribution

- Enquête DGCCRF



InVS
INSTITUT
DE VEILLE SANITAIRE

8

Exemple 1 : Produit sur internet (3/5)



2^{ème} étape : évaluation du risque toxicologique

- Excès de caféine : 454 mg (équivalent à 2 sachets par jour) supérieure à la limite de sécurité de 300 mg (avis Anses 2007-SA-0231 du 08/09/2008)
- Excès d' EGCG (épigallocatechine) : 451 mg (équivalent à 2 sachets par jour) supérieure à la quantité recommandée par l' AESA de 30 mg pour un individu de 60 kg
- Présence d' extrait d' Ashwagandha (Withania Somnifera)

 **Produit impropre à la consommation**

Exemple 1 : Produit sur internet (4/5)



3^{ème} étape : validation du signal

- Causalité
 -  **Analyse chronologique des éléments disponibles**
(exposition, tableaux cliniques et paracliniques, dosages)
- Bilan des données sanitaires Sicap
 -  **Caractère émergent du signal**

4^{ème} étape : évaluation de la menace sanitaire

- Y-a-t-il un risque de diffusion hors de la zone de signalement initial ?
Identification de 14 sites de vente en ligne
- Le signal peut-il se traduire par un impact important sur la santé de la population (nombre et/ou gravité) ?
Aucun cas supplémentaire identifié dans la base des CAPTV
Produit impropre à la consommation
Lien causal confirmé entre l' exposition et les signes cliniques

Exemple 1 : Produit sur internet (5/5)

5^{ème} étape : décision du niveau d' action



Passage en alerte (réunion avec une équipe pluridisciplinaire et décision collective)

Mise en place des mesures de gestion

- ✓ Saisie par la DGCCRF du stock résiduel de produits détenus par les opérateurs
- ✓ Retrait du produit de sites internet identifiés
- ✓ Sensibilisation du réseau des CAPTV
- ✓ Maintien d' une vigilance relative à la survenue de cas potentiels

Rétro-information

Exemple 2 : Cas présentant un même syndrome toxicologique (1/6)

Origine du signal :



CH d' Hyères et de Brignoles à l' ARS et la Cire PACA, septembre 2012 :
3 cas présentant un tableau clinique similaire suite à la consommation
de pain bio au sarrasin :

- troubles de l' accomodation,
- sécheresse buccale, dysurie,
- malaise

➡ Syndrome anticholinergique

Pains issus de magasins fournis
par une même boulangerie (couverture de livraison : 57 points de vente)



Exemple 2 : Cas présentant un même syndrome toxicologique (2/6)

1^{ère} étape : caractérisation des cas



A. Signes cliniques

- Piste écartée : botulisme
- Piste retenue : suspicion de syndrome atropinique suite à la consommation de farine contaminée par du *Datura* (plante toxique)

B. Recensement des cas

- Information-sensibilisation par l' ARS des services d'urgence des centres hospitaliers
- Envoi par l' InVS d' un message de sensibilisation aux ARS/Cire et au réseau des CAPTV
- Signalement de cas supplémentaires par le réseau

Exemple 2 : Cas présentant un même syndrome toxicologique (3/6)

C. Identification de l' agent en cause



Qualification du produit : analyse de la composition des denrées (graines + farine de sarrasin)

- Analyse par la DGCCRF/DDPP83 : pain consommé par 2 cas, farine de sarrasin du lot contaminé, pains fabriqués avec cette farine

Identification du circuit de distribution

- Enquête par la DGCCRF/DDPP83 :
20^{aine} de producteurs, un céréalier livrant 4 minoteries dans 2 régions Bretagne et PACA, > 100 points de vente dans plusieurs régions depuis le 01/01/2012



Affaire de portée nationale

Exemple 2 : Cas présentant un même syndrome toxicologique (4/6)

2^{ème} étape : évaluation du risque toxicologique



- Céréaliier : 280 µg/kg d' atropine et 22 µg/kg de scopolamine
- Minoterie 1 : 353 µg/kg d' atropine et 36 µg/kg de scopolamine dans la farine
- Minoterie 2 (point commun aux 3 cas) :**
16467 µg/kg d' atropine dans la farine > [C] mesurées chez le céréaliier
7042 µg/kg de scopolamine dans la farine
Exposition des cas à un même lot de farine contaminée de la minoterie 2

Exemple 2 : Cas présentant un même syndrome toxicologique (5/6)

3^{ème} étape : validation du signal



- Causalité
 Analyse chronologique des éléments disponibles
(exposition, tableaux cliniques et paracliniques, dosages)
- Bilan des données sanitaires Sicap
 Caractère inhabituel du signal

4^{ème} étape : évaluation de la menace sanitaire

- Y-a-t-il un risque de diffusion hors de la zone de signalement initial ?
Identification de plus d' une centaine de points de vente
- Le signal peut-il se traduire par un impact important sur la santé de la population (nombre et/ou gravité) ?
Au total 43 cas signalés : 29 cas en PACA et 12 cas en Rhône-Alpes et 2 en Languedoc-Roussillon (01/01/12-28/11/12)

Exemple 2 : Cas présentant un même syndrome toxicologique (6/6)

5^{ème} étape : décision du niveau d' action



- Passage en alerte** (réunion avec une équipe pluridisciplinaire et décision collective)
- Mise en place des mesures de gestion**
 - ✓ Information des points de vente ayant utilisé la farine contaminée
 - ✓ Retrait et mise en garde concernant les produits contaminés
 - ✓ Mise en ligne de la liste des points de vente à risque
 - ✓ Information des consommateurs par affichettes sur les lieux de vente
 - ✓ Information des professionnels de santé publique
 - ✓ Maintien d' un suivi prospectif de cas éventuels

Spécificités d' un signal faible en Toxicovigilance

Événement de santé ou une exposition à un agent biologique ou chimique disponible sur le marché ou présent dans l' environnement, groupé ou non, pouvant révéler une menace sanitaire de plus grande ampleur.

- Trois situations d' émergence de signaux faibles :
 - ✓ Signal correspondant à la survenue d' un ou plusieurs cas évoquant une relation causale avec une exposition (*entrée « agent », ex. complément alimentaire*)
 - ✓ Signal correspondant à la survenue de cas groupés ou dispersés présentant un même tableau clinique (*entrée « symptômes, syndromes, maladie », ex. syndrome atropinique*)
 - ✓ Signal mis en évidence au cours d' une étude spécifique ayant un autre objectif initial (ex. : troubles oculaires liés aux poppers, http://www.centres-antipoison.net/cctv/rapport_cctv_poppers_2009.pdf)

Conclusion

- ❑ Signal nécessitant la mise en place de moyens importants de la validation du signal à l'évaluation de la menace pour la santé publique
- ❑ Importance de la sensibilisation de l'échelon local pour détecter et signaler des signaux faibles
- ❑ Nécessaire formalisation des circuits de remontée des signaux et d'échanges entre les différentes institutions
- ❑ Signal nécessitant des expertises pluridisciplinaires et multisources pour permettre une alerte précoce des pouvoirs publics

Merci de votre attention

Vers une détection automatisée des signaux faibles et inhabituels en toxicovigilance
Le système de toxicovigilance français

Document de consultation en amont de la réunion de concertation publique (RC) du 17 septembre 2019 sur le projet de décret relatif à la mise en œuvre de la loi n° 2017-133 du 27 septembre 2017 relative à la sécurité sanitaire des produits de consommation.

Définition

Contexte

Le rôle de la toxicovigilance

Vers une détection automatisée des signaux faibles et inhabituels en toxicovigilance

Le Socle, Système d'Information Commun des Centres Antipoison

Annexe 1

Annexe 2

Document de consultation en amont de la réunion de concertation publique (RC) du 17 septembre 2019 sur le projet de décret relatif à la mise en œuvre de la loi n° 2017-133 du 27 septembre 2017 relative à la sécurité sanitaire des produits de consommation.