

EpitoX

BULLETIN DU RÉSEAU DE TOXICOVIGILANCE
ET DE SURVEILLANCE DES INTOXICATIONS

BULLETIN D'INFORMATION

N° 3, AVRIL 2012



I ÉDITO I

La vigilance, la parabole du réverbère et la fouille de données

L'actualité n'a de cesse de pointer que les différents systèmes de vigilance actuels ne garantissent pas une détection, une remontée et une évaluation de signal optimales, ce qui introduit des failles majeures en termes de sécurité sanitaire même si l'on peut convenir que l'exercice est difficile et que le risque zéro ne peut être atteint. En dépit de l'implication et de l'expertise reconnue de ses membres, le réseau de toxicovigilance n'échappe pas à ce constat et la mise en évidence le plus précocement possible de phénomènes émergents, inhabituels ou recrudescents, est l'un des principaux enjeux des années à venir.

Les Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) ne se voyant rapporter qu'une partie des cas d'intoxication, la toxicovigilance s'est déjà ouverte vers d'autres professionnels et réseaux que ceux des CAPTV comme en témoignent les différents articles qui émaillent ce numéro et les deux précédents. Il lui faut désormais s'engager dans la mise en œuvre en routine d'outils de traitement automatisé des données en vue de la détection de signal et de l'alerte. En l'état, la détection de signal n'est en effet pas automatisée et ne fait généralement appel qu'au jugement, c'est-à-dire qu'elle est principalement fondée sur l'expérience et la réactivité des experts du réseau.

De manière générale, les programmes de détection automatisée de signal peuvent faire appel soit à des séries d'indicateurs de surveillance (l'événement est prédéfini par exemple en cas de suspicion d'un effet toxique pour un produit donné), soit à des méthodes non conventionnelles d'extraction de connaissances des bases de données encore dénommées "fouille de données" ou "data mining" (lorsque les événements d'intérêt et les produits en cause ne sont pas

I SOMMAIRE I

Page 2	Points d'information Chiffres-clés
Page 3	Signaux – alertes
Page 4	Focus sur les produits "Unidoses"
Page 5	Présentation du dispositif de toxicovigilance à la Réunion
Page 6	Produits frontières
Page 8	Présentation du RNV3P
Page 9	Veillez à la remontée du signal ! Agenda Remerciements Glossaire Liens utiles

identifiés *a priori*). Les approches par indicateurs et par séries temporelles sont déjà bien connues et quelques approches standards de fouille de données ont déjà été développées en pharmacovigilance. Il s'agira donc de les implémenter en toxicovigilance et de les compléter par de nouvelles méthodes permettant la mise en évidence d'autres types d'événements, par exemple liés à des usages non conventionnels dangereux ou à des multi-expositions (pouvant révéler des interactions entre substances ou produits).

Qu'on s'entende bien, il ne s'agit pas ici de remplacer l'homme par une machine mais de lui apporter une assistance. Par ailleurs, le champ ouvert est certes prometteur mais les méthodes sont connues pour leur faible spécificité, les signaux ne seront que statistiques et compte tenu de leur nombre, il sera nécessaire de définir un cadre d'expertise toxicologique pour statuer de manière éclairée sur leur transformation éventuelle en alerte. Gageons néanmoins que ce champ sera riche et contribuera à améliorer la sécurité sanitaire pour l'ensemble des vigilances !

Frédéric de Bels
Unité toxicovigilance et surveillance des intoxications
Institut de veille sanitaire

I POINTS D'INFORMATION I

■ **En décembre 2010**, 262 enfants haïtiens sont arrivés en France dans le cadre de procédures d'adoption internationale. Un taux de plomb sanguin (plombémie) élevé a été mesuré chez plusieurs enfants lors du bilan de santé réalisé à l'arrivée de l'enfant ; chez certains enfants, la plombémie dépassait 100 µg/L, seuil de déclaration obligatoire. La réception de plusieurs signalements de cas de saturnisme par différentes Agences régionales de santé (ARS) a amené la Direction générale de la santé (DGS) à recommander un dépistage exhaustif des enfants haïtiens récemment adoptés. Cette recommandation a été suivie d'une augmentation importante du nombre de plombémies réalisées chez les enfants adoptés. Les résultats de ces plombémies vont dans le sens de l'accentuation du dépistage des enfants adoptés en Haïti et plus largement des enfants arrivant en France en fonction du pays d'origine et des conditions de vie dans ce pays (synthèse disponible : http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=9640).

■ Un cas de saturnisme chez une enfant de 3 ans avait été signalé à la Cellule de veille d'alerte et de gestion sanitaire (CVAGS) de Guyane en juin 2011. L'enfant résidant à Charvein (Mana) présentait des vomissements et des crises convulsives généralisées. Elle avait été transférée au Centre hospitalier de Cayenne pour une suspicion d'encéphalite et les résultats des examens biologiques ont mis en évidence une plombémie très élevée (1 724 µg/L). Au total, parmi les 47 personnes vivant dans la zone d'investigation ou la fréquentant régulièrement, 44 ont eu une plombémie dont 21 dépassant le seuil de 100 µg/L. À ce jour, les investigations menées par la Cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire) et l'Agence régionale de santé (ARS) de Guyane ont mis en évidence plusieurs

sources potentielles d'exposition : couac (farine de manioc), jus de wassai, pemba, riz et sol extérieur (ingéré par les jeunes enfants lors des jeux). Cependant, le riz serait la source la plus contributive (contamination initiale ou au cours de la cuisson). Les mesures de prévention ont été rappelées aux familles de Charvein, notamment le retrait des marmites qui servaient à la cuisson des aliments, et il est prévu de dépister de façon large les enfants et femmes enceintes du secteur de Mana.

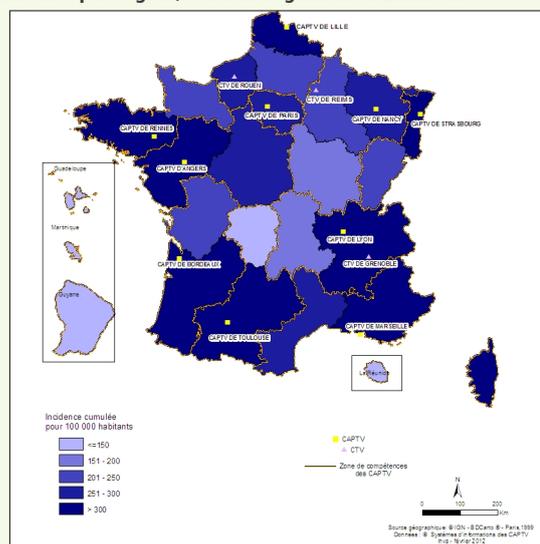
■ **En période de chauffe** (octobre à mars), les principaux résultats issus de la surveillance des intoxications par le monoxyde de carbone (CO) sont publiés dans un bulletin bimensuel disponible sur le site de l'InVS (<http://www.invs.sante.fr/>). Entre le 1^{er} septembre 2011 et le 18 mars 2012, 957 épisodes d'intoxication par le CO ont été signalés au système de surveillance (*versus* 1 139 épisodes au cours de la même période 2010-2011). Les conditions météorologiques contrastées de deux hivers, caractérisées pour 2011-2012 par des températures douces jusqu'à la vague de froid de février, en opposition avec un hiver rigoureux (mois de décembre 2010 qualifié d'exceptionnellement froid par Météo-France) au cours de la période de chauffe précédente, expliquent vraisemblablement cette différence.

■ **Dix nouveaux rapports** ont été publiés par le Comité de coordination de la toxicovigilance (CCTV) depuis le 1^{er} octobre 2011 : diméthylfumarate, dispositifs luminescents (groupe de travail "produits chimiques"), bifenthrine (groupe de travail "Phytovveille"), substances irritantes ou corrosives (groupe de travail "Accidents domestiques dus à des agents chimiques"), poppers, méthocarbamol, trimébutine, méprobamate, buflomédil et conditionnements en unidoses (groupe de travail "Médicaments"). <http://www.centres-antipoison.net/CCTV/>

I CHIFFRES-CLÉS I

■ **Personnes exposées et cas d'intoxication** : entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2011, les CAPTV ont enregistré 189 890 cas d'exposition dont 70 540 présentait des signes cliniques. 31 % des cas symptomatiques (n=21 092) concernaient des intoxications médicamenteuses. 19 % des cas symptomatiques (n=13 172) étaient associés à l'utilisation de produits à usage domestique. La classe d'âge des 0-4 ans représentait 24 % des cas d'intoxications avec symptômes (n=16 304). En termes de répartition géographique, la région Ile-de-France totalisait 17 % des personnes exposées suivie de la région Rhône-Alpes (11 %) et de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (10 %). Ces trois régions concentrent à elles seules plus d'un tiers des cas d'exposition en France.

CARTE 1 – Nombre de cas d'exposition en 2011 rapporté au nombre d'habitants par région, selon la région du demandeur



Stérilisation de biberons et tétines dans certaines maternités : non conforme !

Dans son édition du 15 novembre 2011, le *Nouvel Observateur* a publié les résultats d'une enquête mettant en évidence, dans certaines maternités, l'utilisation de biberons, tételles et tétines stérilisés par de l'oxyde d'éthylène. L'oxyde d'éthylène est un gaz incolore, d'odeur éthérée douceâtre, très inflammable et classé comme cancérogène certain pour l'Homme. S'il est très souvent employé en mélange avec des gaz inertes comme l'azote ou le dioxyde de carbone dans la stérilisation du matériel médico-chirurgical, son utilisation est interdite en France depuis le début des années 1990 (décret de 1992, arrêté de 1994) pour la stérilisation des objets en contact avec des denrées alimentaires. Le 18 novembre 2011, le ministère chargé de la Santé a diligenté une enquête administrative pour comprendre comment ces dysfonctionnements ont pu se produire. D'après les contrôles réalisés par la DGCCRF, aucun résidu d'oxyde d'éthylène n'a été mis en évidence.

Pour en savoir plus :

■ Fiche toxicologique n°70 de l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) (édition 2006) :

<http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/recherche-fichetox-criteres.html>

■ Communiqués de presse du ministère chargé de la Santé :

- <http://www.sante.gouv.fr/plan-d-action-relatif-aux-biberons-tetines-et-teterelles-sterilises-avec-de-l-oxyde-d-ethylene.html>

- <http://www.sante.gouv.fr/utilisation-des-biberons-en-etablissements-de-sante-conclusions-et-mesures-a-prendre.html>

De la poudre de lait pour bébé aimantée !

Le 3 octobre 2011, des parents ont constaté la présence de poussières métalliques dans une boîte de lait infantile Guigoz 1^{er} âge de la société Nestlé® (boîte de 900 g, date limite de consommation : décembre 2012) achetée dans une grande surface du Tarn-et-Garonne. Les parents ont établi, avec leur médecin traitant, que ces fines particules métalliques étaient attirées par un aimant. Ce dernier a effectué un signalement aux autorités sanitaires régionales puis nationales. Le même constat aurait été fait dans la 2^e boîte du lot identique achetée par les parents. Le nouveau-né, qui avait consommé trois biberons, n'a présenté aucun symptôme. Après enquête administrative des services de la concurrence, la consommation et la répression des fraudes, et un suivi réalisé par le groupe Nestlé®, des "larmes de soudure", constituées de fer, manganèse et d'étain, ont été identifiées à des quantités très faibles (inférieures à 1µg pour 450 g de poudre de lait). Elles provenaient de la

soudure de la pellicule métallique isolant le lait en poudre à l'intérieur de la boîte. Nestlé® a informé les consommateurs et préconisé le retrait national des boîtes du lot incriminé. Environ 20 000 boîtes de ce lot avaient été commercialisées depuis juin 2011. En octobre 2011, 12 demandes d'information et 20 cas d'exposition, avec ou sans symptômes, ont été enregistrés par les CAPTV français. Cinq enfants, âgés de 2 à 4 mois, ont présenté des symptômes (principalement digestifs), tous bénins. Pour l'un d'entre eux, un lien avec la consommation de lait pouvait être exclu. Ils avaient consommé un lait de marque identique mais de numéro de lot différent. Hormis le cas index, aucun autre incident n'a été signalé au groupe Nestlé®.

Pour en savoir plus :

■ <http://www.lefigaro.fr/flash-eco/2011/10/12/97002-20111012FILWWW00470-intermarche-retire-guigoz-des-rayons.php>

■ <http://www.francesoir.fr/pratique/consommation/intermarche-retire-lait-guigoz-1er-age-vente-146547.html>

Un alcool à brûler un peu trop corrosif !

Le 9 novembre 2011, un laborantin qui remplissait le réservoir d'une lampe à alcool a constaté une odeur fortement ammoniacquée, inhabituelle, émanant d'une bouteille d'alcool à brûler à 90° d'une marque X ; il s'en est versé une petite quantité sur un doigt, provoquant une légère irritation cutanée. La nature du produit mentionné sur l'étiquette papier de la bouteille, censé être un combustible, différait de l'inscription "alcali 13" figurant au jet d'encre indélébile sur le plastique au bas de la bouteille. Le laborantin a immédiatement signalé cette anomalie au CAPTV de Paris (dossier suivi avec le CAPTV de Nancy), ainsi qu'au supermarché où la bouteille avait été achetée. Ce signalement a permis de mettre en évidence une grave erreur de conditionnement remettant en question le système d'assurance qualité de la chaîne de production. L'ammoniac à 13 % (alcali 13) est un produit fortement corrosif, pouvant entraîner de graves effets sur la santé en cas d'inhalation, projection oculaire, contact cutané prolongé ou ingestion accidentelle. Le marquage au jet d'encre au bas de la bouteille a permis de remonter à la chaîne de production du fabricant et d'identifier les lots étiquetés "alcool ménager" incriminés. Le distributeur a retiré de son réseau de vente 1 800 bouteilles. Les urgences et Samu de la région ont été alertées. Un autre signalement a été enregistré le 10 novembre par le centre antipoison de Bordeaux. Il concernait une bouteille d'alcool à brûler de même marque, de fabricant et de numéro de lot identique. La personne déclarante n'a pas été exposée. Aucun autre cas n'a ensuite été signalé.

I FOCUS SUR LES PRODUITS "UNIDOSES" I

Les produits médicamenteux unidoses conditionnés dans des emballages de matière plastique sont très variés et sont d'utilisation courante pour les professionnels de santé et le grand public. La multiplication des cas d'erreur thérapeutique avec ces produits de santé est une préoccupation pour l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), qui a mis en place un groupe de travail chargé de définir les mesures à prendre pour minimiser le risque et limiter les confusions entre produits. En effet, des requêtes effectuées dans la base nationale de pharmacovigilance, dans les bases de données du Guichet des erreurs médicamenteuses, du Département de l'évaluation des produits cosmétiques et du Département vigilance des dispositifs médicaux ont déjà permis de recenser, entre 1997 et 2008, 129 signalements (126 confusions avérées et 3 risques de confusion). Dans ce contexte, une demande d'évaluation des cas rapportés aux CAPTV, permettant de mieux identifier les produits en cause et les risques notamment en cas d'erreurs survenant en milieu familial, a été formalisée par une saisine de l'Afssaps. Une étude prospective des cas d'erreur thérapeutique impliquant une spécialité conditionnée en récipients unidoses a été mise en place en 2009 et 2010, sur deux périodes, l'une printanière, l'autre automnale, à partir de données collectées par les CAPTV sur un questionnaire spécifique.

Cette étude a permis de recueillir, au cours de deux mois, 169 cas d'erreurs impliquant des produits unidoses, ce qui correspond par extrapolation à plus de 1 000 cas par an notifiés aux CAPTV. Près de 79 % des exposés étaient des enfants

de moins de 5 ans. Dans 79 % des cas, il s'agissait d'une instillation nasale et dans 14 % des cas d'une administration oculaire. Les produits administrés par erreur étaient dans la plupart des cas (88 %) des antiseptiques à visée cutanée ou oculaire. Les accidents liés à une confusion avec des produits non médicamenteux sont restés rares mais étaient potentiellement plus à risque. Dans 80 % des cas, le produit qui aurait dû être administré était le sérum physiologique.

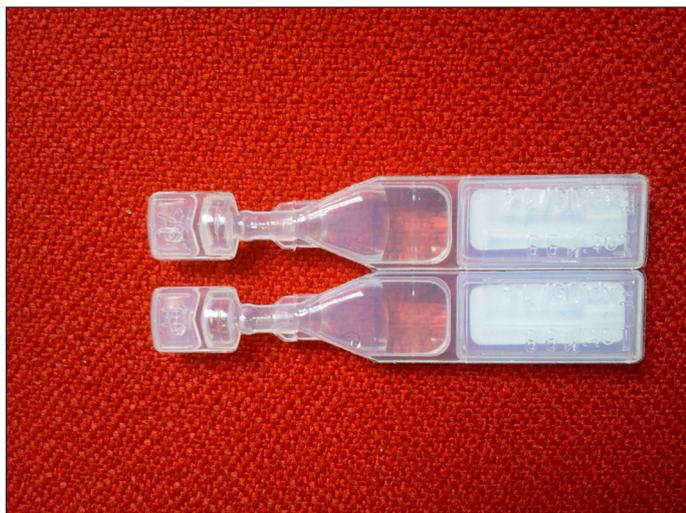
Les erreurs recueillies sont survenues en grande majorité au domicile (96 %). L'analyse des causes a montré qu'elles étaient multiples et intriquées : si des facteurs humains étaient allégués dans 135 cas, ils étaient rarement isolés et les causes liées au produit se retrouvaient au premier plan (151 cas sur 169). Au total, un seul cas de gravité modérée a été recensé (cas avec pneumopathie d'inhalation) ; aucun cas sévère n'a été noté durant ces deux mois de recueil, mais la gravité potentielle de ce type d'erreur peut être illustrée par un cas sévère rapporté aux CAPTV et survenu entre ces deux périodes, celui de l'apparition d'une convulsion après confusion entre deux unidoses contenant respectivement de la chlorhexidine et du sérum physiologique.

De son côté, le guichet des erreurs médicamenteuses de l'Afssaps a poursuivi son activité de recueil des cas de confusion entre conditionnements unidoses en matière plastique. Ainsi, au 31 mars 2011, un total de 314 signalements de confusions avait été recensé. L'Afssaps a ensuite confronté les signalements provenant du Guichet des erreurs médicamenteuses et ceux provenant de l'enquête prospective des CAPTV. L'ensemble des résultats confirmait la nécessité de mettre en œuvre des mesures de minimisation du risque de confusions concernant notamment les dosettes de sérum physiologique, afin d'en améliorer la présentation. Ont ainsi été recommandés dans cette étude un meilleur étiquetage (existence et lisibilité), la coloration des dosettes contenant du sérum physiologique (plastique de couleur vive, étiquette de type film coloré sur toute la surface d'une dosette), et leur repérage tactilement spécifique (type marquage pour non-voyant). Le risque de confusion des dosettes entre elles serait vraisemblablement notablement diminué et ce à un coût très faible.

Pour en savoir plus :

http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_GT_Medicament_Unidoses_Septembre_2011.pdf

PHOTO 1 – Exemple d'unidoses



I PRÉSENTATION DU DISPOSITIF DE TOXICOVIGILANCE À LA RÉUNION I

Contexte : pendant l'épidémie de chikungunya en 2006, la Cire océan Indien (OI) a mis en place un dispositif de toxicovigilance visant à surveiller les effets sur la santé liés à une exposition aux produits insecticides utilisés pour la lutte antivectorielle. En octobre 2007, cette surveillance a été étendue à l'ensemble des pesticides et aux répulsifs corporels en partenariat avec le CAPTV référent pour la Réunion [1]. En janvier 2011 le dispositif de surveillance a été étendu à toutes les substances toxiques et la responsabilité d'animer le réseau local de toxicovigilance a été confiée à un coordonnateur basé au Samu-centre 15 de la Réunion. Les modalités organisationnelles ont fait l'objet d'une convention de partenariat entre le Centre hospitalier régional (CHR) de la Réunion et la Cire/InVS.

Objectifs de la surveillance : les objectifs sont, d'une part, de détecter les cas d'intoxication humaine et les situations à risque pour la population afin de prendre les mesures de gestion immédiates et, d'autre part, de décrire les caractéristiques de ces cas d'intoxication et ce qui les déterminent afin d'orienter la prévention à court et long termes.

Définition de cas : un cas est défini comme l'apparition d'un événement de santé pouvant être relié à une exposition à un produit ou à une substance naturelle ou de synthèse ou à une situation de pollution. Trois niveaux de classification des cas (cas plausible, exclu, ne se prononce pas) et deux niveaux de gravité (grave, non grave) ont été retenus. Un cas présentant un intérêt toxicologique a été défini comme un cas grave ou présentant un caractère rare ou inhabituel, ou ayant nécessité une prise en charge spécifique comme l'administration d'un antidote.

Caractéristiques de la collecte : le principe général du système repose sur le signalement au réseau de toxicovigilance de tous les signaux d'intoxications par les différents partenaires (CVAGS de l'ARS OI, centres hospitaliers pour les passages aux urgences et les appels au centre 15, médecins libéraux, pharmaciens d'officine, médecine du travail, médecins scolaires...). Les signaux font ensuite l'objet d'une investigation et d'une classification par les six référents hospitaliers du réseau qui exercent au sein des services d'urgence des quatre établissements hospitaliers de la Réunion.

Les membres du réseau peuvent solliciter le CAPTV de Marseille pour son expertise et ainsi bénéficier de son expérience et de ses connaissances. Le CAPTV de Marseille effectue par ailleurs une extraction périodique des cas d'intoxication survenus à la Réunion et saisis dans la base nationale Sicap et transmet ces informations au coordonnateur du réseau.

Analyse des données et mesures de gestion : le coordonnateur du réseau est chargé de l'analyse des données afin d'en faire la

PHOTO 2 – *Aedes albopictus*



Source : © CDC / James Gathany

synthèse et d'assurer une rétro-information aux partenaires sous la forme d'un bulletin d'information "Point' Tox". Des recommandations de gestion sont éventuellement transmises par le réseau de toxicovigilance à l'ARS OI pour mise en œuvre. La Cire OI a pour mission l'appui scientifique au dispositif en apportant l'expertise de l'InVS en épidémiologie et dans le domaine de la surveillance et de l'évaluation.

Premiers résultats : entre le 1^{er} janvier et le 31 octobre 2011, le dispositif a permis de recenser 1 968 événements dont 1 452 (74 %) ont pu être investigués et 516 (26 %) restant en cours d'investigation. Au total, 683 des cas investigués (47 %) ont été classés comme plausibles et 657 (45 %) ont été exclus. Les référents n'ont pas pu se prononcer pour 112 cas (8 %). Dix-sept pour cent des cas plausibles sont survenus de manière accidentelle et 81 % faisaient suite à une tentative de suicide. Cinquante-quatre cas graves dont 6 accidentels ont été identifiés et 129 cas ont été considérés comme présentant un intérêt toxicologique dont 37 accidentels. Pour les cas graves, les produits mis en cause étaient essentiellement des médicaments (74 %, surtout des psychotropes et des analgésiques), des produits phytosanitaires (11 %) et des produits ménagers (0,3 %). Les principaux symptômes des intoxications graves étaient des signes neurologiques (72 %), digestifs (35 %), respiratoires (33 %) et cardio-vasculaires (26 %). Trois bulletins de rétro-information ont été diffusés au cours de l'année 2011. Ces points ont présenté de façon détaillée les résultats de la surveillance, mais également des retours d'expérience suite à des investigations (intoxication par des graines de jambon, par noix de muscade, monoxyde de carbone, produit d'entretien dans une école...) ayant entraîné la mise en œuvre de recommandations et de mesures de gestion.

Conclusion : après presque une année de fonctionnement dans le cadre du partenariat avec le CHR, le dispositif de toxicovigilance mis en place a démontré sa plus-value. L'expertise toxicologique, qui n'était pas présente à la Réunion, se structure et constitue un outil indispensable pour la veille sanitaire locale.

[1] Solet JL, Cadivel A, Blanc I, Tichadou L, Arditi J, Weber M. Dispositif de surveillance et d'alerte sur les effets sanitaires des produits phytopharmaceutiques, antiparasitaires et des répulsifs corporels à la Réunion – Bilan janvier à décembre 2008.

I PRODUITS FRONTIÈRES I

De nombreux produits sur les marchés réel ou virtuel, notamment dans les secteurs des cosmétiques, des dispositifs médicaux ou des compléments alimentaires, sont des produits dits "frontières". Les "frontières" évoquées découlent le plus souvent de la définition du médicament et la notion de "frontière" s'entend relativement à leur classification, leur identification et, par conséquent, à leur composition, ainsi qu'à la réglementation qui s'applique à eux.

■ Difficultés de classification

Le caractère "frontière" de ces produits introduit une difficulté en matière de gestion du risque puisqu'ils restent pour certains difficilement classables même si la réglementation et la jurisprudence ont progressé. Nombre de vendeurs jouent de la nuance sémantique de leurs allégations "santé" pour influencer le consommateur sans pour autant faire de leurs produits des médicaments par nature ou par "présentation". Ce statut de médicament les soumettrait en effet aux fortes contraintes qui en découlent et aux exigences nécessaires en matière de transparence de la formulation, de pureté des ingrédients, de constance de composition du produit fini et, plus généralement, aux exigences de qualité et de contrôle. Hors situation d'autorisation de mise sur le marché (AMM), la réglementation rend l'industriel totalement responsable mais elle n'est pas encore mise en application par tous.

■ Difficultés d'identification

Le caractère frontière entraîne aussi une difficulté en matière de vigilance car une vigilance à orientation "produit" ne peut véritablement s'exercer que si l'identification du produit est suffisamment sûre et si le produit lui-même est explicitement défini dans sa composition.

La question de l'identification est transversale et ne peut se résumer à un "simple" nom. Sur le marché grand public, les emballages d'un produit de même composition fluctuent au fil du temps au gré de l'imagination du marketing et des publicitaires ; *a contrario*, sous un même emballage, plusieurs compositions peuvent trouver place selon les stocks disponibles.

Chaque notifiant, selon sa perception, va pouvoir lire l'étiquette différemment et, de fait, désigner le produit tout aussi différemment. Ainsi, à propos d'une alerte récente (voir Epitox n° 2), un nom tel que Reduce Weight® ne définissait en rien un produit : ce n'était que quelques éléments que l'on pouvait déchiffrer parmi de nombreux idéogrammes... Une indication fonctionnelle n'est pas une identification. Dans ces conditions, seule l'analyse ponctuelle du cas reste possible. La possibilité de retrouver et d'agrèger d'autres cas concernant un produit précis est rendue difficile. La détection d'un signal est ainsi fortement compromise.

■ Difficulté de connaissance de la composition

La question de la connaissance de la composition des produits frontières est encore plus difficile. La connaissance que nous

avons d'un produit est en effet tout à fait différente selon qu'il dispose ou non d'une AMM. En cas d'AMM, les données sont pour une grande part publiques et presque toujours accessibles ; en l'absence d'AMM, c'est plutôt l'inverse – à l'exception partielle des compléments alimentaires – et l'information qualitative comme l'information quantitative sur leur composition réelle est aussi rare que peu fiable. Cette déclaration intervient en effet soit préalablement à la mise sur le marché, spontanément ou par obligation réglementaire en cas de présence d'une substance classée, soit, dans tous les autres cas, postérieurement sur sollicitation d'un organisme chargé de la toxicovigilance.

Contrairement aux produits disposant d'une AMM, l'information est ainsi à l'entière discrétion de l'industriel ou du distributeur plus ou moins contraints par une réglementation limitée et mal appliquée lorsqu'elle existe. Deux autres difficultés viennent complexifier le tableau : d'une part, la fréquence des fabrications artisanales ou extra-européennes et, d'autre part, des conditions de vente particulières, les ventes s'effectuant de plus en plus par correspondance, médiées par l'Internet, et proposées par des revendeurs-distributeurs extracommunautaires. Quand l'identification est floue ou/et que l'industriel est extra-européen, il est fort peu probable d'arriver à obtenir des données de composition fiable.

Dans le cas de composants "naturels", l'incertitude est plus grande encore puisque à la variabilité de leur composition plus importante et plus rarement contrôlée (à supposer même qu'elle soit connue), s'ajoute la variabilité biologique, influencée notamment, dans le cas des végétaux, par le climat.

Reste enfin que, dans certains cas, par exemple dans un contexte de malveillance ou de trafic, l'exposition peut différer de celle que l'on croit ou de celle qui est alléguée, le produit initial pouvant être remplacé ou enrichi par un autre. Le cas Reduce Weight® est assez illustratif : de la sibutramine a été retrouvée sous blister en lieu et place du produit initial.

■ Conclusion

Ainsi dans le cas de produits frontières, plus encore que dans le cas général, les difficultés sont grandes pour détecter un signal, le valider et réaliser l'évaluation du risque dans de bonnes conditions et dans un délai compatible avec une gestion satisfaisante. Concernant l'épineux problème de l'identification, il ne nous semble pas de meilleure issue, tous produits confondus, que la mise en œuvre d'un identifiant univoque de composition présent sur tous les produits. Une proposition a été faite en ce sens au niveau européen en démontrant la faisabilité de sa génération à coût nul grâce à un algorithme public simple. Aux difficultés d'identification et de connaissance des substances en cause s'ajoute, en situation inhabituelle, la nécessité fréquente de la certitude analytique. À ce titre notamment, des moyens analytiques puissants, fiables et rapides devraient pouvoir être mobilisés.

I PRÉSENTATION DU RÉSEAU NATIONAL DE VIGILANCE ET DE PRÉVENTION DES PATHOLOGIES PROFESSIONNELLES (RNV3P) I

Le RNV3P est un réseau de vigilance et de prévention en santé au travail qui regroupe les 32 Centres de consultation de pathologies professionnelles (CCPP) de France métropolitaine et un échantillon de neuf services de santé au travail associés au réseau. Ce réseau a vocation à rassembler les données de chaque consultation au sein d'une base pérenne de données nationales sur les pathologies professionnelles (données démographiques du patient, pathologies, expositions, secteur d'activité, profession). Il revient aux hospitalo-universitaires experts du réseau d'investiguer les pathologies et de faire le lien, le cas échéant, avec l'origine professionnelle (cette imputabilité "expert" est également enregistrée au sein de la base).

Le RNV3P, s'il permet de mesurer le nombre de consultations spécialisées, puis de pathologies recensées comme étant en relation avec le travail, n'est pas un système de surveillance sanitaire permettant d'avoir une image représentative des fréquences réelles de pathologies dans un secteur donné. Il intègre, avec une plus-value qualitative, l'expertise des spécialistes de pathologies professionnelles des CCPP. Au-delà de la plate-forme d'échange entre cliniciens qu'il constitue, le RNV3P est un système de production coordonné d'informations à des fins de vigilance, d'amélioration des connaissances et de prévention des risques professionnels. Ses objectifs principaux sont, d'une part, de repérer et décrire les situations professionnelles à risque sanitaire en France et, d'autre part, de rechercher des étiologies nouvelles et des risques émergents.

Par ailleurs, le RNV3P ne se limite pas au cadre restreint des tableaux de maladies professionnelles indemnifiables. Une force supplémentaire du RNV3P est son intrication historique et sa complémentarité avec les préventeurs, en particulier les ingénieurs des Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail/Caisse régionale d'assurance maladie (Carsat/Cram) dont la coopération avec les CCPP est formalisée de longue date.

Pour remplir les objectifs définis et assurer un fonctionnement efficace du RNV3P, différentes structures ont été mises en place. L'Anses coordonne toutes les activités associées au réseau et participe aux travaux scientifiques associés, en partenariat avec la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnam-TS), la Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole (CCMSA), l'InVS, la Société française de médecine du travail (SFMT) et le Centre hospitalier universitaire (CHU) de Grenoble. Le réseau est géré par un comité de pilotage, un chef de projet et un conseil scientifique. Une équipe de coordination assure le soutien aux CCPP, ainsi que l'organisation des actions. Une dizaine de groupes ou sous-groupes de travail correspondant chacun à

une thématique particulière participe à l'approfondissement des questions scientifiques soulevées par les actions du réseau.

À ce jour, plus de 200 000 consultations concernant 100 000 patients ont été enregistrées dans la base et 15 000 nouvelles consultations viennent les compléter chaque année. Ces données disponibles au sein de la base nationale sont exploitées périodiquement et donnent lieu à une diffusion publique sur le site de l'Anses. Par ailleurs, des exploitations ponctuelles, dites "requêtes" sont réalisées sur demande. Elles permettent, en particulier, de fournir des données cliniques utiles à la réalisation des missions de l'agence (valeur limite d'exposition professionnelle - VLEP, CMR, saisines diverses) et des partenaires (InVS, CCMSA, Cnam-TS...) et d'informer les acteurs de prévention sur des situations de travail à risque. Une trentaine de demandes est ainsi satisfaite annuellement.

Le RNV3P a, par ailleurs, développé ces dernières années une activité de recherche afin d'augmenter sa capacité de détection des événements émergents. Ainsi, le RNV3P a été désigné comme pilote des travaux relatifs à l'émergence par ses partenaires européens du réseau "Monitoring Occupational Diseases and New Emerging Risks Network" (MODERNET), pour lequel une demande de financement européen (European Cooperation in Sciences and Technology (COST) : <http://www.cost.esf.org/>) a été accordée en mai 2010. Enfin, des démarches d'articulation entre le RNV3P et les CAPTV (dont la BNPC) sont en cours en vue d'une contribution efficace au réseau de toxicovigilance.

Il faut souligner que sans l'engagement permanent de l'ensemble des membres du réseau, non seulement des médecins, mais aussi du personnel paramédical et administratif des CCPP, aucune donnée ne serait disponible. À la suite de ce lourd travail quotidien de recueil des données, des représentants de l'ensemble des partenaires nationaux participent aux nombreux groupes de travail et, par leur investissement et leur compétence spécifique, participent à l'exploitation de ces données et à la production d'outils utiles aux professionnels de la santé au travail.

Contact : Mélina Le Barbier, Département Observatoire et bases de données, Direction de l'évaluation des risques, Anses

I VEILLEZ À LA REMONTÉE DE SIGNAL ! I

■ De manière générale, merci de veiller au signalement de tout cas d'intoxication :

- ayant un **caractère inhabituel** (effet toxique non décrit, gravité, fréquence, circonstances de survenue, lieu de survenue, âge du cas, cas groupé...);
- pouvant révéler une **menace imminente pour la santé publique** (potentiel évolutif) ou conduire à une présomption de menace sanitaire grave (notamment acte de malveillance).

■ Coordonnées :

- Centres antipoison : <http://www.centres-antipoison.net>
- Agences régionale de santé (ARS) : <http://www.ars.sante.fr>
- Institut de veille sanitaire : tél. : 01 41 79 67 00 ;
courriel : alerteTV@invs.sante.fr

■ Exemples de produits faisant ou ayant fait l'objet d'une surveillance ou d'une étude :

- cigarettes électroniques ;

- colchicine (en raison de la gravité des intoxications) ;
- coquillages ;
- envenimations par *Physalia physalis* ;
- intoxication par amanite phalloïde, autres intoxications graves par champignons ;
- insecticides à usage domestique ;
- méthadone (intoxications de l'enfant) ;
- pignons de pin ;
- produits achetés sur Internet : produits amaigrissants et assimilés ("Reduce weight[®]", "Burnermax 3000[®]", "Dyma Burn[®]"...), "Solution minérale miracle[®]"... ;
- produit ayant moins de six mois de commercialisation ;
- produits de lutte antivectorielle (lutte contre le chikungunya, la dengue...).

I AGENDA I

- Colloque de l'Association pour la recherche en toxicologie (Aret), 7-8 juin 2012, Paris
- Congrès international de l'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT), 29 mai - 1^{er} juin 2012, Londres, Royaume-Uni
- Congrès de la Society of Forensic Toxicologists (SoFT) – 30 juin – 6 juillet 2012, Boston, Etats-Unis

I GLOSSAIRE I

Afssaps: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; **ARS** : Agence régionale de santé ;
BNPC : base nationale des produits et composition ; **CAPTIV** : Centre antipoison et de toxicovigilance ; **Carsat** : Caisse d'assurance retraite et de la santé au travail ; **CCMSA** : Caisse centrale de la mutualité sociale agricole ; **CCPP** : centres de consultation de pathologies professionnelles ; **CCTV** : Comité de coordination de la toxicovigilance ; **CHU** : Centre hospitalier universitaire ; **Cire** : Cellule interrégionale d'épidémiologie ; **CMR** : cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques ; **Cnam-TS** : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés ; **CO** : monoxyde de carbone ; **Cram** : Caisse régionale d'assurance maladie ; **COST** : European Cooperation in Sciences and Technology ; **CTV** : Centre de toxicovigilance ; **DGCCRF** : Direction générale de la concurrence, la consommation et la répression des fraudes ; **DGS** : Direction générale de la santé ; **InVS** : Institut de veille sanitaire ; **RNV3P** : Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles ; **SFMT** : Société française de médecine du travail ; **SICAP** : Système d'information des centres antipoison ; **VLP** : valeur limite d'exposition professionnelle

I REMERCIEMENTS I

Aux équipes des CAPTV et CTV ainsi qu'à l'ensemble des professionnels de santé qui participent au réseau de toxicovigilance et de surveillance des intoxications.

I LIENS UTILES I

Informations et bulletins disponibles sur le site de l'InVS :

<http://www.invs.sante.fr/>

<http://www.invs.sante.fr/surveillance/saturnisme/>

<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Intoxications-au-monoxyde-de-carbone/>

Cellule de coordination de la toxicovigilance (CCTV) :

<http://www.centres-antipoison.net/CCTV/>

Retrouvez le précédent numéro sur : <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Epitox/Bulletin-Epitox.-n-2-October-2011>

Si vous souhaitez vous inscrire à la liste de diffusion d'Epitox, merci de nous écrire à dse@invs.sante.fr.

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION : Dr Françoise Weber, Directrice générale de l'InVS

COMITÉ DE RÉDACTION : J. Daoudi (InVS), F. de Bels (InVS), J. Durand (InVS), L. Faisandier (InVS), F. Flesch (CAPTV Strasbourg), C. Lecoffre (InVS), J. Manel (CAPTV Nancy), P. Saviuc (CTV Grenoble), S. Sinno-Tellier (InVS), A. Verrier (InVS), D. Viriot (InVS)

RÉDACTION : J. Daoudi, (InVS), F. de Bels (InVS), J. Durand (InVS), F. Flesch (CAPTV Strasbourg), M. Le Barbier (Anses), J. Manel (CAPTV Nancy), E. Ménard (InVS), C. Pulce (CAPTV Lyon), P. Saviuc (CTV Grenoble), S. Sinno-Tellier (InVS), J.-L. Solet (Cire Réunion), InVS), A. Verrier (InVS), D. Viriot (InVS)

COORDINATION : D. Viriot (InVS), J. Durand (InVS)

DIFFUSION : Institut de veille sanitaire – Département santé environnement – Unité Toxicovigilance et surveillance des intoxications – 12 rue du Val d'Osne 94415 Saint-Maurice Cedex – Tél. : 01 41 79 67 52 – <http://www.invs.sante.fr>

ISSN : 2116-2174 - ISBN-NET : 978-2-11-129611-4