

Epitox

BULLETIN DU RÉSEAU DE TOXICOVIGILANCE
ET DE SURVEILLANCE DES INTOXICATIONS

I ÉDITO I

Toxicovigilance : vigilance ou surveillance ?

La surveillance épidémiologique ou de santé publique a fait l'objet de définitions successives, qui se sont stabilisées sur un consensus académique international autour de celle donnée par Stephen Thacker en 1988 : "collecte, analyse et interprétation continues et systématiques de données de santé essentielles pour la planification, mise en place et évaluation des pratiques en santé publique, étroitement associée à la diffusion en temps opportun de ces données à ceux qui en ont besoin. L'étape finale du cycle de la surveillance est l'application de ces données au contrôle et à la prévention des maladies et accidents".

La vigilance au contraire n'admet pas de définition universellement reconnue. Le code de la santé publique donne une définition spécifique à chacune des vigilances (pharmacovigilance, matériovigilance, biovigilance, etc.) mais il n'est pas aisément de trouver une définition générale du concept de vigilance. Dans le sens le plus large, on utilise ce terme pour décrire des dispositifs qui visent à repérer les effets potentiellement délétères de produits ou agents. La langue anglaise n'ayant pas de terme équivalent, les anglophones utilisent d'ailleurs "surveillance of adverse events" mais le réservent à la surveillance des effets négatifs des produits de santé. En français au contraire, le concept s'est élargi pour s'appliquer à une grande variété de produits ou agents, le plus souvent issus des activités humaines (les médicaments, le sang, les cosmétiques, les rayonnements ionisants) mais parfois simplement consommés par l'homme (champignons, coquillages...) ou entrant en contact avec lui (envenimations). Les vigilances ont une finalité d'alerte (dans un but de gestion et de prévention) notamment sur des phénomènes jusque-là inconnus.

BULLETIN D'INFORMATION

N° 2, OCTOBRE 2011



Centres Antipoison
et de Toxicovigilance

I SOMMAIRE I

Page 2	Actualités Chiffres-clés
Page 3	Signaux – alertes
Page 4	Diméthylfumarate : une affaire à suivre
Page 5	Consommation de coupe faim "Reduce Weight®" ou "Fruta Planta Reduce Weight®" en Martinique
Page 6	Épidémies annuelles de cas d'intoxication par champignons : faut-il améliorer la prévention ?
Page 7	Revidal : le réseau de vigilance en dermatovo-toxicovigilance du Gerda
Page 8	Toxicovigilance et Europe
Page 10	Veillez à la remontée du signal ! Agenda Remerciements Glossaire Liens utiles

La toxicovigilance occupe une place particulière par son caractère très généraliste : elle s'intéresse à tous les effets sanitaires négatifs qui peuvent résulter d'agents chimiques (voire d'agents physiques ou biologiques) naturels ou de synthèse. En pratique, ceux qui exercent la toxicovigilance doivent considérer que, jusqu'à preuve du contraire, toute manifestation pathologique peut être d'origine toxique. En ce sens, la toxicovigilance participe pleinement à la veille sanitaire et elle doit aider l'Institut de veille sanitaire (InVS) à remplir une des missions qui lui ont été confiées : "déetecter de manière prospective les facteurs de risque susceptibles de modifier ou d'altérer la santé de la population ou de certaines de ses composantes, de manière soudaine ou diffuse".

Dr Georges Salines
Directeur du Département santé environnement de l'InVS

I ACTUALITÉS I

■ **Environ 1 300 épisodes d'intoxication par le monoxyde de carbone** impliquant 4 000 personnes sont déclarés chaque année au système de surveillance (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Intoxications-au-monoxyde-de-carbone>). La majorité de ces intoxications survient de manière accidentelle dans l'habitat en période de chauffe (octobre à mars). Si la principale source d'intoxication est liée à un système de chauffage (chaudière), l'utilisation inappropriée de chauffages mobiles d'appoint ou de groupes électrogènes est particulièrement responsable d'intoxications lors d'événements météorologiques inhabituels (grand froid, neige-verglas, vents violents). L'implication des centres antipoison et de toxicovigilance (CPTV) dans ce système de surveillance dépend de l'organisation régionale du système de surveillance et concerne la réception des signalements ou la réalisation des enquêtes médicales.

■ **Du fait de conditions pluviométriques particulières,** l'été 2011 a été marqué par un nombre inhabituellement élevé de cas d'intoxication par champignons.

Entre le 1^{er} juillet et le 16 octobre 2011, 932 cas d'intoxication ont ainsi été signalés aux CAPTV dont 16 cas graves et 1 décès. Les cas ont été les plus nombreux en Midi-Pyrénées, Rhône-Alpes et Aquitaine. Les mesures de prévention ont été rappelées par la parution d'un communiqué de presse (<http://www.sante.gouv.fr/cas-d-intoxication-lies-a-la-consommation-de-champignons-rappel-des-recommandations.html>).

■ **Deux nouveaux rapports** ont été publiés par le Comité de coordination de la toxicovigilance (CCTV) depuis le 1^{er} septembre 2011 : ils concernent le diméthylfumarate et le méprobamate.

I CHIFFRES-CLÉS I

■ **Personnes exposées et cas d'intoxication** : du 1^{er} janvier au 31 août 2011, les CAPTV ont enregistré 118 000 cas d'exposition dont 44 250 avec symptômes. Trois intoxications sur 10 concernaient des médicaments, une sur 5 des produits à usage domestique et une sur 10 des produits à usage professionnel. Des enfants de moins de 4 ans étaient impliqués dans environ 23 % des cas.

■ **Alertes** : depuis le 1^{er} juin 2011, le réseau de toxicovigilance a apporté un appui aux pouvoirs publics dans le cadre de la réponse à cinq alertes sanitaires sur le territoire français. Ces signalements sanitaires impliquaient des agents biologiques (*Physalia physalis* ; champignons ; pignons de pin) et chimiques (plomb ; sulfure d'hydrogène, hydrogène sulfuré (H₂S) provenant d'algues brunes). Des informations sur certains de ces épisodes sont données dans le présent numéro dans la rubrique « Signaux – alertes » et dans l'article relatif aux intoxications par champignons.

I SIGNAUX – ALERTES I

Pignons de pins : une faute de goût

Le 28 juillet 2011, la Cellule interrégionale d'épidémiologie (Cire) Normandie a été informée par l'Agence régionale de santé (ARS) de Haute-Normandie d'un cas groupé de 4 personnes présentant des symptômes de dysgueusie associés à des troubles digestifs modérés (nausée, diarrhée) après avoir consommé des pignons de pins. La survenue d'une dysgueusie suite à la consommation de pignons n'est pas un phénomène nouveau : un rapport du CCTV a été publié en octobre 2010 faisant état de 3 111 cas de dysgueusie entre mars 2008 et janvier 2010 (http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Pignons_de_pin_2010.pdf).

Au niveau national, une persistance du phénomène est constatée en 2011. Une information a de nouveau été faite par le réseau à la Direction générale de la concurrence, consommation et répression des fraudes (DGCCRF) afin de permettre la poursuite de mesures spécifiques de contrôle.

Envenimations par physalie en Aquitaine

Depuis plusieurs années, des bancs de physalies (*Physalia physalis*) sont observés le long du littoral aquitain au moment de la période estivale. Les physalies sont responsables de lésions cutanées très douloureuses de type brûlure et peuvent provoquer des signes généraux plus graves, notamment malaise et douleur thoracique. Suite à la notification de 154 cas au CAPTV de Bordeaux lors de l'été 2010, un dispositif spécifique de surveillance estivale coordonné par la Cire Aquitaine a été mis en place. Du 28 juin au 1^{er} septembre 2011, près de 880 cas étaient signalés au CAPTV de Bordeaux par les postes de secours et les Samu des départements côtiers du littoral aquitain, dont 10 % avec des signes de gravité (perte de connaissance, gêne respiratoire, douleurs abdominales, vomissements, douleurs thoraciques, hypertension artérielle, tachycardie, crampes musculaires). Un communiqué de presse ARS-InVS-CHU avait été diffusé le 18 juillet et des plages de la côte basque, des Landes et de la Gironde avaient été temporairement fermées. Pour en savoir plus sur ce système de surveillance : bulletin Epitox n°1, p.5 : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Epitox/Bulletin-Epitox.-n-1-Aout-2011>.

Algues brunes en Martinique

Depuis le mois de juin 2011, la Martinique fait face à des dépôts importants d'algues brunes sur les côtes (plages, bandes côtières rocheuses et mangroves).

Ces algues proviennent de la mer des Sargasses à l'est de la Floride et sont parvenues sur les côtes suite à un changement inhabituel des courants marins parcourant l'Atlantique dans l'hémisphère nord. L'accumulation d'algues peut conduire à des émissions d'H₂S à l'origine d'odeurs et d'effets toxiques pulmonaires et neurologiques.

Un grand nombre d'habitations est situé à proximité immédiate de ces dépôts d'algues. L'ARS de la Martinique a reçu des plaintes de riverains en raison d'odeurs nauséabondes et de symptômes, principalement des céphalées et des irritations oculaires et respiratoires. Il s'agit d'un risque émergent pour lequel des mesures de gestion étaient à définir par les autorités sanitaires.

Une campagne de mesures des concentrations en H₂S sur certains sites les plus touchés a été lancée afin de permettre une information de la population et de pouvoir décider d'une mise à l'abri des personnes sensibles (astmatiques, insuffisants respiratoires) jusqu'à ce que les algues soient retirées. Des mesures de gestion sont mises en place avec retrait des algues ; les techniques ont dû être adaptées pour certains secteurs difficiles d'accès, en particulier dans les zones de mangroves.

Une surveillance a été mise en place, basée sur les pharmaciens d'officine et sur le réseau des médecins sentinelles, constitué de 25 médecins représentant plus de 60 % de l'activité médicale de la zone. Du 15 août au 4 septembre 2011, une centaine de consultations pour des signes cliniques potentiellement reliés à ce type d'exposition a ainsi été recensée. La possibilité d'effets sanitaires liés à une exposition chronique suscite des questions et des craintes chez certains riverains.

I DIMÉTHYLFUMARATE : UNE AFFAIRE À SUIVRE I

Le diméthylfumarate (fumarate de diméthyle, DMFu), substance interdite en tant que biocide, a été utilisé en dehors de l'Union européenne comme traitement antifongique d'articles chaussants, canapés, fauteuils, et a ainsi échappé au champ d'application de la directive biocide.

Suite à la survenue d'une série de cas d'atteintes cutanées sévères après contact avec des articles de ce type, l'InVS a transmis l'alerte au réseau des CAPTV et a sollicité la DGCCRF pour confirmer la présence de DMFu dans les articles incriminés. Dans le même temps, la Direction générale de la santé (DGS) interrogeait le CCTV sur les cas d'intoxication liés à ces articles et recensés par les CAPTV et le réseau Revidal-Gerda (p. 7). Par ailleurs, un arrêté, publié au Journal officiel de décembre 2008, suspendait l'importation et la mise sur le marché de sièges et articles chaussants contenant du DMFu. Le premier rapport du CCTV, finalisé le 10 janvier 2009, faisait alors état de 118 cas de dermatite dont 97 pour lesquels la responsabilité du DMFu était au moins plausible. Pour 25 cas, la sensibilisation à la substance avait été confirmée par des tests épicutanés.

PHOTO 1 – Cas de dermatite



Source : CAPTV, réseau de toxicovigilance

Par la suite, la Commission européenne, sur une initiative française, interdisait temporairement, à partir du 1^{er} mai 2009, la mise sur le marché des produits renfermant du DMFu et organisait le rappel des produits contaminés. Cette décision a depuis été prorogée jusqu'au 15 mars 2012, la France ayant proposé un dossier de restriction à l'Agence européenne des substances chimiques afin de pérenniser ces dispositions dans le cadre du règlement REACH.

Des personnes regroupées en association, se plaignant de problèmes de santé récurrents malgré le retrait des produits contaminés, ont ensuite sollicité le ministre chargé de la Santé afin que des mesures de DMFu soient réalisées au sein de leurs logements. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a donc réalisé des campagnes de mesure dans 14 logements sélectionnés à partir de critères établis par l'un de ses groupes de travail. L'objectif était de vérifier l'hypothèse selon laquelle le DMFu potentiellement présent dans les canapés et les fauteuils aurait pu contaminer d'autres matériaux (coussins, plaids, moquettes...). Ces investigations ont permis de confirmer la présence de DMFu dans six logements. La contamination réelle des mobiliers initialement présents dans ces logements n'a pu être vérifiée.

Par ailleurs, bien que l'évaluation des risques en lien avec une contamination résiduelle potentielle ne fût pas réalisable (en l'état actuel des connaissances), les résultats des mesures réalisées en juillet 2010 dans les deux hangars de stockage des canapés et fauteuils retirés du marché permettaient d'être rassurant quand aux effets systémiques qui auraient pu survenir suite à ce type d'exposition.

Compte tenu de la poursuite des plaintes et de la survenue de nouveaux cas malgré le retrait des articles contaminés, un recensement des cas symptomatiques consécutif à janvier 2009 a été réalisé en y intégrant les cas recueillis par le Réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P) et le réseau Revidal-Gerda. Un total de 107 cas supplémentaires a été enregistré entre le 1^{er} janvier 2009 et le 28 février 2010 ; pour 84 d'entre eux, la responsabilité du DMFu était au moins plausible, ce qui remettait en question l'efficacité des mesures de contrôle mises en œuvre. Cette surveillance est actuellement poursuivie à partir de la base des cas d'intoxication des CAPTV.

L'exemple du DMFu souligne bien la nécessité d'une étroite collaboration entre les différents partenaires afin de pouvoir appréhender un problème sanitaire dans sa globalité et progresser dans la connaissance de l'événement. Il soulève la question du ou des produits en cause pour les cas pour lesquels l'implication du DMFu n'a pu être documentée et plus généralement celle de la toxicité des substances ou des produits de remplacement dès lors qu'une substance fait l'objet d'une mesure de restriction de sa commercialisation.

I CONSOMMATION DE COUPE-FAIM "REDUCE WEIGHT®" OU "FRUTA PLANTA REDUCE WEIGHT®" EN MARTINIQUE I

En janvier et février 2011, l'ARS de Martinique a reçu deux signalements de médecins pour des effets secondaires suite à la prise de produits coupe-faim dénommés Reduce Weight® et Reduce Weight-Fruta Planta®. Les produits avaient respectivement été achetés sur le lieu de travail dans le cadre d'un circuit de vente informel et sur Internet. La Cire Antilles-Guyane, le CAPTV de Paris, et le Département santé environnement de l'InVS ont été sollicités afin d'évaluer les risques sanitaires posés par la consommation de tels produits en Martinique.

Le CAPTV de Paris a mené une expertise toxicologique. Les deux cas rapportés présentaient peu de symptômes. Les données cliniques précises (insomnie, palpitations, dyspnée, asthénie et sensations de malaises), disponibles pour un seul des cas, étaient en accord avec les données de toxicité rapportées par la littérature [1,2].

Le laboratoire de toxicologie de l'hôpital Lariboisière à Paris, sollicité à la demande du CAPTV de Paris, a détecté la présence de sibutramine dans les produits récupérés auprès des patientes. S'agissant d'une substance médicamenteuse, l'Afssaps a alors requis le dosage de la sibutramine par le Service commun des laboratoires (SCL) des Antilles. La teneur mesurée par gélule était de 22 mg : la prise d'une gélule par jour, conseillée par les revendeurs, correspondait donc à deux fois la dose thérapeutique préconisée pour le Sibutral®, seul médicament contenant de la sibutramine autorisé par le passé en France et interdit à ce jour [3].

Par ailleurs, l'observatoire des médicaments de la Direction du renseignement douanier (ministère chargé du Budget), a indiqué en parallèle que, sur quatre saisies douanières de produits similaires envoyés vers les Antilles-Guyane entre décembre 2010 et avril 2011, l'une d'elle correspondait à la saisie d'un lot de 4 000 à 5 000 gélules « Fruta Planta ». L'interrogation de la base nationale des CAPTV confirmait qu'aucun autre cas d'intoxication par "Reduce Weight" n'avait été signalé aux CAPTV depuis 2000. L'enquête spécifique lancée auprès des médecins généralistes et cardiologues martiniquais n'a pas permis d'identifier de nouveaux cas.

L'articulation établie entre les compétences épidémiologiques de la Cire et les compétences toxicologiques du CAPTV de Paris permettait donc d'établir rapidement :

- 1) que de la sibutramine était présente dans ces produits ;
- 2) qu'il n'y avait pas eu de signalement semblable au niveau des CAPTV depuis 2000 ;
- 3) que les signes cliniques présentés par au moins l'une des patientes étaient compatibles avec la prise du produit.

PHOTO 2 – Boîte de Reduce Weight®



Source : Cire Antilles-Guyane

La consommation de tels produits ne semblant pas anecdotique en Martinique, ces éléments justifient pleinement les différentes mesures d'information qui ont été prises par l'ARS en direction de la population et des professionnels de santé ainsi que le dépôt d'une plainte contre X auprès du procureur de la République.

Cet événement confirme la nécessité de développer la toxicovigilance aux Antilles du fait de la spécificité des expositions et intoxications humaines rencontrées. D'ores et déjà, la collaboration entre le dispositif local de veille sanitaire, le CAPTV de Paris et le réseau national de toxicovigilance a pu permettre, malgré la distance entre les Antilles-Guyane et la métropole d'investiguer efficacement cet évènement.

Références bibliographiques

- [1] Minns AB, Ebrahimi S, Te L, Ly B, Clark RF, Cantrell FL. A retrospective review of California poison control system data of sibutramine exposures. Clin Toxicol (Phila). 2009 Sep;47(8):814-7.
- [2] Muller D, Weinmann W, Hermanns-Clausen M. Chinese slimming capsules containing sibutramine sold over the Internet: a case series. Dtsch Arztebl Int 2009 Mar;106(13):218-22.
- [3] [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Decisions-de-police-sanitaire/Decision-portant-interdiction-d-importation-de-preparation-de-prescription-et-de-delivrance-de-preparations-magistrales-officinales-et-hospitalieres-definies-a-l-article-L-5121-1-du-code-de-la-sante-publique-y-compris-les-preparations-homeopathiques-a-des-dilutions-inferieures-a-la-troisieme-dilution-centesimale-hahnemannienne-contenant-de-la-sibutramine/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Decisions-de-police-sanitaire/Decision-portant-interdiction-d-importation-de-preparation-de-prescription-et-de-delivrance-de-preparations-magistrales-officinales-et-hospitalieres-definies-a-l-article-L-5121-1-du-code-de-la-sante-publique-y-compris-les-preparations-homeopathiques-a-des-dilutions-inferieures-a-la-troisieme-dilution-centesimale-hahnemannienne-contenant-de-la-sibutramine/(language)/fre-FR)

I ÉPIDÉMIES ANNUELLES DE CAS D'INTOXICATION PAR CHAMPIGNONS : FAUT-IL AMÉLIORER LA PRÉVENTION ? I

Depuis plusieurs années, le ministère chargé de la Santé publie des communiqués de presse rappelant les recommandations de cueillette des champignons. Des cas d'intoxication plus ou moins graves, défraient néanmoins régulièrement les médias. Les intoxications font le plus souvent suite à une confusion entre des espèces comestibles (cèpes, coulemelle, rosés, petit gris, etc.) et des espèces toxiques (amanite phalloïde, amanite vireuse, lépiote brune, bolet satan, etc.) et parfois à la consommation de champignons en quantité excessive (morilles, cèpes, etc.). Les CAPTV disposent de données de surveillance depuis 10 ans.

En 2010, compte tenu de la survenue de cas graves de syndrome phalloïdien, une surveillance spécifique prospective a été mise en place par l'InVS et le réseau des CAPTV. Elle comprend le suivi hebdomadaire des cas enregistrés dans le système d'information commun des CAPTV de début septembre à fin décembre, ainsi que le suivi du nombre de passages aux urgences pour intoxications par des champignons enregistrés dans le réseau Oscour® (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences).

Le dispositif de surveillance a été renouvelé en 2011.

■ Bilan des cas d'intoxication par des champignons en 2010

Entre le 1^{er} septembre et le 20 décembre 2010, les CAPTV ont enregistré 1 090 cas d'intoxication par des champignons, dont 45 cas (4,1 %) étaient graves. Une augmentation importante a été observée la 1^{ère} quinzaine d'octobre, suivie d'une décroissance progressive jusqu'à fin novembre. Parmi les 45 cas sévères, 31 patients ont été hospitalisés en réanimation et 30 ont présenté un syndrome phalloïdien. L'état de 2 patients a nécessité le recours à une transplantation hépatique (femme de 64 ans et homme de 49 ans) et une femme de 68 ans est décédée d'une hépatite fulminante. Une amanite phalloïde a été suspectée dans 21 cas. L'ingestion des champignons était à l'origine des signes d'intoxication, de façon certaine pour 39 cas, probable ou plausible pour les 6 autres cas. Les 45 patients étaient âgés de 16 à 88 ans (moyenne de 55 ans). L'incidence nationale moyenne (France métropolitaine) était de 1,7 cas/100 000 habitants.

■ Un début anticipé des intoxications en 2011

Du fait des conditions météorologiques pluvieuses du début de l'été, les cas d'intoxication par des champignons sont survenus plus précocement. Un pic épidémique a été observé

PHOTO 3 – Exemple d'amanite phalloïde



Source : Maurice Durand

la première semaine d'août. Entre le 1^{er} juillet et le 16 octobre 2011, 932 cas ont été signalés aux CAPTV, dont 17 cas graves (2 %). Parmi ces 17 cas, un homme de 82 ans est décédé suite à la consommation d'amanites phalloïdes. Les régions les plus touchées étaient Midi-Pyrénées (137 cas), Rhône-Alpes (121 cas) et Aquitaine (114 cas). La surveillance hebdomadaire se poursuit, complétée des données du réseau Oscour®, qui permettent d'estimer le nombre de passages aux urgences (en fonction de la représentativité du réseau Oscour® dans chaque région). Pour la même période, 385 passages aux urgences pour des intoxications par des champignons ont été enregistrés.

■ Faut-il améliorer la prévention ?

Les recommandations et mises en garde annuelles, largement répétées et diffusées, n'ont pas empêché la survenue de cas d'intoxication par champignons, parfois graves voire mortels. Il serait intéressant d'évaluer l'impact des messages actuels de prévention des intoxications par des champignons réalisées en France, le public cible destinataire de ces messages (populations résidentes, touristes), leurs canaux de diffusion, etc. Au-delà de ces messages ponctuels, répétés au moment de la survenue des premiers cas, d'autres pistes sont à explorer, par exemple : formation de professionnels de santé (et son actualisation), recours à des mycologues pour identifier avant consommation une récolte, adaptation des canaux de diffusion des messages de prévention, mais aussi éducation "citoyenne" des plus petits et meilleur contrôle de la vente sauvage de champignons.

I REVIDAL : LE RÉSEAU DE VIGILANCE EN DERMATO-ALLERGOLOGIE DU GERDA I

En 1996, le Groupe d'étude et de recherche en dermatο-allergologie (Gerda) a créé le Réseau de vigilance en dermatο-allergologie (Revidal) pour recueillir des données et améliorer l'efficacité des échanges d'informations dans le domaine de la dermatο-allergologie.

Tout médecin est en effet amené dans sa pratique quotidienne à des observations qui, par leur côté inhabituel ou original, méritent une notification. En les signalant de façon simple et collégiale à des collègues dermatο-allergologues, il peut ainsi permettre la mise en évidence d'un nouvel allergène ou d'une nouvelle voie d'exposition et être ainsi directement utile à la santé publique.

Le réseau Revidal n'avait pas la vocation initiale d'un recueil exhaustif des cas d'allergies cutanées. En 15 années d'existence, il s'est structuré autour des actions suivantes :

- la mise en place d'un serveur en ligne de questions/réponses et d'informations par e-mails entre les participants à ce réseau ;
- la collaboration avec l'Afssaps et l'Anses (transmissions d'informations, participation aux groupes de travail) ;
- le recueil de signaux (allergène original, produit fini en cause inhabituel, augmentation de fréquence d'un allergène connu, pathologie inhabituelle en présentation ou en fréquence) ;
- la tenue de réunions semestrielles (analyse des signaux du semestre, présentation de dossiers) ;
- la mise en commun des résultats des tests allergologiques pour une surveillance des allergènes connus et nouveaux ;
- la mise en place d'études prospectives.

Il est possible de devenir membre du Revidal en étant coopté par un membre du Gerda et en s'engageant à participer à ces différentes actions. Un peu plus d'une centaine de médecins francophones, libéraux ou hospitaliers, ainsi que quelques pharmaciens et chimistes participent à ce réseau et 40 en moyenne assistent aux réunions semestrielles. Chaque année, environ 80 séries de questions/réponses et une vingtaine de courriels d'information ou d'avertissement sont échangés entre les participants du réseau par l'intermédiaire du serveur en ligne. Des représentants de l'Afssaps sont régulièrement présents lors des réunions semestrielles et communiquent sur les déclarations faites et sur les actions menées.

Plusieurs exemples illustrent l'intérêt de ce réseau ainsi que les points à parfaire. Sa première utilité a été de contribuer à la déclaration de cas auprès des vigilances institutionnelles et notamment de participer à la mise en place de la cosmétovigilance. Ainsi, outre la transmission rapide de cette information aux médecins, l'identification du risque d'allergies aux tatouages temporaires à base de "henné noir" en raison de la présence illégale de paraphénylènediamine a permis la réalisation d'enquêtes par la DGCCRF, la mise en place de campagnes d'information auprès du grand public par l'Afssaps ainsi que la publication de décrets réglementant la pratique des tatouages. Les données produites par le réseau sur le kétoprofène ont contribué au développement de recommandations d'utilisation de ce produit, celles sur la vitamine K1 et le nickel des cathéters à des retraits de commercialisation, celles enfin sur les allergies aux hydrolysats de protéines de blé à la prise de conscience de la part des firmes de cosmétiques de ces risques.

Lors de l'"épidémie" d'allergies de contact en 2007/2008 liée à la présence diméthylfumarate dans des canapés, fauteuils ou chaussures importés, le type d'allergie a été identifié puis l'information a été transmise rapidement par l'intermédiaire du réseau qui a participé au recueil des cas par les CAPTV (p. 3).

Cet exemple souligne les limites du dispositif : il montre en particulier que les frontières restent un frein à la circulation de l'information et que quelques mois auraient pu être gagnés avec une meilleure collaboration entre les dermatο-allergologues européens. Par ailleurs, quelques cas d'allergies en lien avec l'utilisation de chaussures avaient été signalés auparavant au Revidal, les tests allergologiques cutanés avaient confirmé la responsabilité d'un dispositif anti-moisissure mais sans que ce dernier soit précisément analysé. Ceci souligne l'importance de disposer facilement de ressources et de réseaux d'analyse permettant la recherche d'allergènes au sein d'un produit manufacturé.



Contact : Jean-Luc Bourrain,
coordonnateur du Revidal
JLBourrain@chu-grenoble.fr

I TOXICOVIGILANCE ET EUROPE I

Retour sur le 31^e congrès de l'Association européenne des centres antipoison et des toxicologues cliniciens (Dubrovnik, mai 2011) : Allemagne, Europe et toxicovigilance.

L'European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) organise un congrès annuel depuis 1994, réunissant les membres des pays européens, anglo-saxons et plus largement des cinq continents. Le 31^e congrès international de l'EAPCCT s'est tenu à Dubrovnik (Croatie) du 24 au 27 mai 2011. Environ 350 participants y ont assisté, dont 25 Français.

Dans la majorité des pays européens, le réseau de toxicovigilance est basé sur les liens entre les autorités sanitaires, les centres antipoison, les professionnels de santé, et dans certains pays, les industriels. Au cours du congrès, l'Allemagne a présenté un bilan de son dispositif de toxicovigilance.

1.1 La toxicovigilance en Allemagne : un socle interactif

Après la division de l'Allemagne, les premiers Centres antipoison (CAP) ont été créés en 1963, un à l'ouest et un à l'est. Ils faisaient suite au premier CAP américain créé en 1953 à Chicago par l'Agence fédérale des produits alimentaires et médicamenteux (FDA). En 1964, le Comité d'évaluation des intoxications, ainsi que le Centre de documentation et d'évaluation des intoxications (l'actuel BfR-DocCentre) étaient mis en place sous la responsabilité des autorités de santé de l'Allemagne de l'ouest. Ce comité, coordonné par l'Institut fédéral d'évaluation des risques (BfR – Bundesinstitut für Risikobewertung), est composé de membres du BfR, des neuf CAP allemands, d'universitaires, des ministères, ainsi que d'associations de consommateurs et d'industriels.

La loi allemande de 1990 sur les produits chimiques (Chemical Act, 16^e paragraphe) a renforcé la toxicovigilance en Allemagne. Les professionnels de santé ont l'obligation de signaler les cas d'intoxication au Bfr. Les industriels ont, quant à eux, l'obligation de notifier *a minima* les compositions des produits dangereux, biocides, détergents et cosmétiques. Les cas d'intoxication et compositions des produits sont enregistrés dans deux bases dédiées du BfR, qui comportent actuellement 86 000 cas et 300 000 compositions. Ces bases permettent la réalisation d'études spécifiques par le comité, ainsi que la détection de signaux. Un rapport annuel est publié depuis 1995, disponible en anglais depuis 2004. Enfin, depuis 2002, plus de 500 cas d'intoxication d'intérêt particulier (par exemple, intoxications rares, ou à très fortes ou faibles doses d'exposition, ou cas d'intoxication présentant des effets cliniques inattendus par rapport à l'exposition) ont été collectés dans une base spécifique,

traduite en anglais, et prête à être partagée sous couvert des règles de protection de données.

Deux exemples peuvent illustrer l'importance des échanges au niveau européen, et dans le cas présent du rôle de l'Allemagne. Le premier concerne les intoxications domestiques infantiles par la paraffine contenue dans les lampes à huile, le second un détartrant domestique fortement corrosif. Alors qu'aucune recommandation particulière n'avait été émise suite aux études expérimentales, l'Allemagne a observé une forte augmentation du nombre de cas de pneumopathies accidentelles liées à une intoxication par la paraffine des lampes à huile à partir des années 1990 : plus de 120 enfants furent hospitalisés en 2000 ; 5 sont décédés entre 1990 et 2006. L'Allemagne alerta alors la Commission européenne sur les accidents domestiques liés aux lampes à huile et plus largement aux allume-feu liquides pour grills. Des études sur ces cas d'intoxication furent menées dans différents pays européens, dont la France. Des mesures de prévention et réglementation furent prises à partir de 2000 : mention du risque de toxicité pulmonaire sur l'étiquette des produits, coloration du liquide (qui était incolore) et ajout d'un parfum, interdiction de la commercialisation de lampes à huile et allume-feu liquides en Europe en 2014.

Le second exemple est celui du Por Cöz, produit contenant 25 % d'acide nitrique. Le premier cas d'intoxication grave allemand (perforation digestive suivie de séquelles), est survenu en janvier 2010 chez une petite fille de 3 ans. Plus de 130 cas d'intoxication ont été signalés en Allemagne par la suite jusqu'en octobre 2010, motivant *in fine* des recommandations européennes d'interdiction de produits domestiques contenant de l'acide nitrique. La situation allemande avait amené le CAPTV de Nancy à alerter le réseau en novembre 2010 puis le CAPTV de Strasbourg à alerter les autorités françaises compétentes sur la circulation persistante du produit en France début 2011. Comparativement trois cas d'exposition et trois cas d'intoxication au Por Cöz ont été rapportés en France de janvier 2010 à septembre 2011 aux CAPTV. Parmi ces cas d'intoxication, un cas était grave avec œsophagite et lésions gastriques d'évolution favorable.

1.2 La toxicovigilance à l'échelle européenne : une dynamique à maintenir

La Commission européenne a mis en place, avec l'expertise de pays européens et des États-Unis, différents systèmes d'échanges d'informations rapides sécurisés et harmonisés entre les pays européens.

Le projet RAS-CHEM (Rapid Alert System for CHEMical incidents), financé par le Programme de santé européen 2008-

2013, a pour objectif de permettre aux CAPTV et aux autorités sanitaires des 27 pays de l'Union européenne d'être alertés 24h/24 de tout événement accidentel pouvant nécessiter une réponse coordonnée. Les profils toxicologiques de 118 agents chimiques à haut risque sanitaire, sélectionnés à partir de la littérature, ont été inclus dans l'application informatique, et associés à 1 200 effets cliniques potentiels.

Peuvent être enregistrés dans le dispositif des cas inhabituels d'intoxication (par exemple, intoxications par la Solution minérale miracle), comme des cas d'intoxication notables par leur nombre élevé (par exemple, intoxications par les pignons de pin). Ces deux exemples ont fait l'objet de rapports du CCTV en France.

La terminologie clinique MedDRA (version 13.1, septembre 2010) a été testée et choisie pour rendre l'application RAS-CHEM interopérable avec les bases de cas d'intoxication existantes dans les CAP européens. RAS-CHEM devrait être opérationnelle fin 2011. Il reste cependant à définir plus précisément le champ des informations qui y seront enregistrées, leurs modalités d'accès et d'exploitation, tant à l'échelle locale de chaque pays, qu'à l'échelle nationale ou européenne.

Concernant la gestion des informations relatives aux produits, des recommandations ont été émises par l'EAPCCT à la demande de la Commission européenne, dans le cadre du règlement européen REACH sur l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques (plus précisément de l'article 45 du règlement CLP – classification, emballage et étiquetage des produits chimiques).

Pour en savoir plus

■ Site de l'EAPCCT :

<http://www.eapcct.org/>

Les présentations du 31^e congrès sont disponibles à :

http://www.eapcct.org/publicfile.php?folder=congress&file=Abstracts_Dubrovnik.pdf

http://www.eapcct.org/index.php?page=cgp2011_25fkan72bjhKjs

http://www.eapcct.org/index.php?page=cgp2011_26HaGbdiwHAhe ; http://www.eapcct.org/index.php?page=cgp2011_2773hskchZhadj

■ Site du BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung- Federal Institute for Risk Assessment) :

<http://www.bfr.bund.de/en/home.html>

■ Projet RAS-CHEM :

http://ec.europa.eu/health/ph_threats/com/preparedness/docs/HEOF_en.pdf

<http://www.HPA.org.uk/ASHTII>

■ Groupe de travail européen concernant l'article 45 du règlement CLP :

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/classification/clp_workshop_en.htm

■ Site du CCTV, et rapports cités dans l'article :

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

http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Allume_feu_liquides_2009.pdf

http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Pignons_de_pin_2010.pdf

http://www.centres-antipoison.net/CCTV/Rapport_CCTV_Solution_minerale_miracle_2010.pdf

Après plusieurs réunions en 2009 et 2010, le groupe de travail européen s'est accordé sur les propositions majeures suivantes :

- disposer de la composition exacte de tous les produits, c'est-à-dire connaître les substances présentes dans les produits, quelle que soit leur toxicité ;
- disposer de la concentration exacte des substances qui peuvent entraîner une toxicité aiguë grave (selon certains critères réglementaires), ou d'intervalles de concentrations pour les autres substances ;
- disposer d'un identifiant unique standardisé, au plus proche du nom commercial du produit. L'Allemagne et la France ont proposé d'utiliser le code-barre du produit complété d'autres informations ;
- utiliser une catégorisation européenne harmonisée des produits, facilitant les correspondances avec les catégories utilisées par les industriels, ainsi que les comparaisons du recueil de cas d'intoxication entre les pays. L'Allemagne a déjà réalisé une catégorisation pour les produits nettoyants et détergents ;
- disposer d'un format informatique ubiquitaire et simple d'utilisation pour le transfert des données. La Commission européenne rendra son avis en 2012, et pourrait ainsi modifier le règlement CLP.

En conclusion, le congrès de Dubrovnik a été l'occasion pour l'Allemagne de présenter le bilan de presqu'un demi-siècle d'activité de toxicovigilance, consolidée au niveau national et ouverte aux autres pays. Actons que la France continuera à apporter toute son expertise dans le développement d'une toxicovigilance européenne.

I VEILLEZ À LA REMONTÉE DE SIGNAL !

■ 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 : alerte@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®" ... ;
- Produits de lutte antivectorielle (lutte contre le chikungunya, la dengue...).

I AGENDA I

- INRS – Occupational Health Research Conference 2012 : Health risks associated with mixed exposures – Conférence sur les risqué liés aux multiexpositions – 2-4 avril 2012, Nancy
- Congrès de la Society of Forensic Toxicologists (SoFT) – Boston (États-Unis) – 30 juin-6 juillet 2012
- 20^e congrès de la SFTA – Chambéry (France) – 19-21 septembre 2012

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 ; **BfR** : Institut fédéral d'évaluation des risques (Bundesinstitut für Risikobewertung) en Allemagne ; **CAPTV** : Centre antipoison et de toxicovigilance ; **CTV** : Comité de coordination de la toxicovigilance ; **CHU** : Centre hospitalier universitaire ; **Cire** : Cellule interrégionale d'épidémiologie ; **CLP** : Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures ; **CO** : monoxyde de carbone ; **CTV** : Centre de toxicovigilance ; **DGCCRF** : Direction générale de la concurrence, consommation et répression des fraudes ; **DGS** : Direction générale de la santé ; **DMFu** : Diméthylfumarate ; **EAPCCT** : European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists ; **Gerda** : Groupe d'étude et de recherche en dermato-allergologie ; **InVS** : Institut de veille sanitaire ; **Oscour®** : Organisation de la surveillance coordonnée des urgences ; **RAS-CHEM** : Rapid Alert System for CHEMicals ; **REACH** : Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances ; **Revidal** : Réseau de vigilance en dermato-allergologie ; **Samu** : Service d'aide médicale urgente

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/surveillance/co/>

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-1-Aout-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), F. Flesch (CAPTV Strasbourg), C. Lecoffre (InVS), J. Manel (CAPTV Nancy), P. Savieuc (CTV Grenoble), S. Sinno-Tellier (InVS), A. Verrier (InVS), D. Viriot (InVS)

RÉDACTION : J.-L. Bourrain (Réseau Revidal), J. Daoudi, (InVS), F. Flesch (CAPTV Strasbourg), M. Ledrano (Cire Antilles-Guyane), I. Lopez (CAPTV Rennes), J. Manel (CAPTV Nancy), C. Roussel (Anses), G. Salines (InVS), P. Savieuc (CTV Grenoble), S. Sinno-Tellier (InVS), A. Verrier (InVS), A. Villa (CAPTV Paris), D. Viriot (InVS)

COORDINATION : D. Viriot (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 : 978-2-11-128719-8