

# Les alertes à l'Anses

L'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a un champ de compétences extrêmement vaste puisqu'il comprend à la fois la santé des animaux et des plantes, la santé environnementale, la sécurité des produits alimentaires mais aussi de ceux de la vie courante, et la santé au travail. Elle délivre les autorisations de mise sur le marché (AMM) des médicaments vétérinaires, des biocides et des phytopharmaceutiques et, à ce titre, exerce une surveillance/vigilance de leurs effets nocifs. En matière d'alerte, les définitions en vigueur à l'Anses s'inspirent de celles définies par l'Institut de veille sanitaire en 2011 [34]. On appelle « signal » toute information attirant l'attention sur un danger potentiel et/ou une information à suivre. Un « signalement » est le fait d'émettre et de transmettre un signal. On désigne comme « alerte » un signal suffisamment validé pour lequel, après une première évaluation du risque, il a été considéré qu'il représente une menace pour la santé des populations humaines, animales, végétales ou de l'environnement, et qu'il nécessite une réponse adaptée. L'alerte peut aussi être déclenchée en cas d'anticipation de retombées économiques ou médiatiques importantes.

À ces définitions, il convient d'ajouter celle de la surveillance, qui correspond à la collecte systématique et continue de données ainsi qu'à leur analyse, leur interprétation et leur diffusion dans la perspective de l'aide à la décision et celle de la « vigilance », qui est un système de recueil d'informations permettant la détection d'effets indésirables liés à l'utilisation de produits ou matériels. En effet, l'Anses est chargée de la mise en œuvre de quatre dispositifs de vigilance réglementés : la pharmacovigilance vétérinaire recherche les effets indésirables du médicament vétérinaire, que ce soit sur l'animal ou sur l'homme ; la nutrivigilance ceux des compléments alimentaires, aliments enrichis ou visant des publics particuliers (sportifs, femmes enceintes...); la phytopharmacovigilance couvre les potentiels effets indésirables liés aux produits phytopharmaceutiques, sur l'homme, l'animal, le végétal et les milieux, sorte de vigilance des vigilances reposant sur un réseau de dispositifs de surveillance et de vigilance ; enfin, la toxicovigilance s'attache à identifier les effets indésirables de tout agent non couvert par une autre vigilance, c'est-à-dire, en pratique, les produits de la vie courante, les animaux (serpents, insectes...), les plantes, etc.

L'agence comprend onze laboratoires situés à différents endroits du territoire, chacun étant spécialisé dans un domaine de la santé animale ou végétale. Ils réalisent des travaux d'analyse de pathogènes ou de contaminants pour la sécurité sanitaire des aliments (y compris l'eau), la santé animale et la santé des végétaux.

## Du signal à l'alerte

Quel que soit le signal, il doit être analysé, par une évaluation de risque, plus ou moins longue selon le sujet, avant d'être validé ou invalidé en tant qu'alerte. Certains signaux peuvent d'emblée être qualifiés en alerte, du fait du risque évident pour la santé publique, d'autres nécessitent une expertise collective voire des études complémentaires.

## D'où viennent les signaux ? Où les chercher ?

Tous les dispositifs mentionnés plus haut peuvent être sources de signal et d'alerte. L'Anses s'est dotée d'une direction des alertes et des vigilances en charge de recevoir, enregistrer et assurer le suivi des alertes qui lui parviennent, ainsi que de faire le lien avec les dispositifs d'alertes de ses tutelles et des autres agences de sécurité sanitaire (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM], Santé Publique France notamment). En effet, en dehors des produits dont elle délivre les AMM et dont elle peut ordonner des modifications d'usage voire le retrait, l'Anses n'est pas en charge de mettre en œuvre des mesures suite à une alerte, tâche qui incombe aux ministères concernés. La mission de l'agence est de détecter, évaluer le risque, alerter, et suggérer le cas échéant les mesures à prendre. Il est de sa responsabilité de s'assurer qu'elle a été entendue.

Pour schématiser, on peut identifier trois grands modes d'arrivée de signal à l'Anses, quel que soit le domaine, qui seront illustrés de quelques exemples survenus récemment.

## Le signalement actif

Le signal est émis par un dispositif de surveillance (ou de contrôle) tel que défini plus haut, un dispositif de vigilance, ou signalé directement à l'agence par des réseaux de professionnels (laboratoires de réseaux de surveillance, vétérinaires, médecins, pharmaciens...), ou des usagers. C'est le circuit le plus fréquent.

À titre d'exemple, les services d'inspection et de contrôle peuvent détecter la présence d'insectes normalement absents du territoire, sur des fruits ou légumes d'importation, représentant un danger pour les cultures françaises. En santé animale, des alertes ont concerné la détection de foyers de maladies zoonotiques dans des élevages ou dans la faune sauvage, comme la brucellose porcine ou bovine, la tuberculose bovine ou féline, ou encore la maladie du charbon, causée par la bactérie *Bacillus anthracis*. La surveillance de la mortalité dans la faune sauvage par Sagir, réseau de surveillance épidémiologique des oiseaux et des mammifères sauvages terrestres en France, permet aussi de détecter l'apparition ou la diffusion de virus transmis aux animaux par des insectes, l'homme étant

## Juliette Bloch

Directrice des alertes et des vigilances sanitaires, Anses

*Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 56.*



une cible possible de ces insectes : c'est le cas de la maladie de West Nile, pour laquelle les épidémies chez les chevaux prédisent celles chez l'homme. Dans tous les cas, l'alerte est analysée et transmise aux tutelles accompagnée d'une évaluation du risque et, le cas échéant, de recommandations de gestion.

Les professionnels et usagers peuvent signaler un effet ou un événement sanitaire indésirable par le biais de portail Internet dédié. Ainsi, dans le champ de compétences de l'Anses, le portail de signalement des événements sanitaires indésirables mis en place par le ministère de la Santé<sup>1</sup> enregistre les signalements des effets indésirables sur l'homme dans le champ de la nutrivigilance, toxicovigilance, pharmacovigilance vétérinaire et phytopharmacovigilance, tels que définis plus haut. Les signalements sont adressés automatiquement vers le centre antipoison (CAP) régional compétent, où ils sont analysés par un toxicologue et enregistrés dans le système d'information national des CAP (Sicap). Il est le plus souvent nécessaire d'appeler le déclarant pour obtenir des informations complémentaires, notamment pour estimer l'imputabilité, c'est-à-dire la probabilité que l'effet observé soit dû à la cause suspectée (produit, médicament, etc.). Lorsque l'imputabilité est forte et que l'événement indique un risque pour la santé publique, des cas similaires sont recherchés dans le Sicap et l'alerte est transmise aux autorités sanitaires et à la DGCCRF<sup>2</sup>, et au fabricant lorsqu'il s'agit d'un produit de consommation en ce qui concerne la nutrivigilance.

En ce qui concerne la nutrivigilance, les signalements des professionnels de santé et des industriels sont traités directement par l'Anses et les cas similaires sont recherchés dans sa base de nutrivigilance.

À titre d'exemple de toxicovigilance, on peut citer une alerte concernant un lot de farine de sarrasin biologique accidentellement contaminé par une plante toxique, la *Datura*, qui pousse parfois au milieu du sarrasin, et ayant entraîné des cas d'intoxication avec syndrome anticholinergique (sécheresse de la bouche, dilatation des pupilles gênant la vue, agitation, confusion...) chez les personnes ayant utilisé cette farine pour la préparation de tartes ou de crêpes. L'Anses, à la suite des premiers cas signalés aux centres antipoison, a relayé l'information à la DGCCRF, responsable du rappel-retrait des lots contaminés. Les nombreux cas survenus après l'opération de rappel-retrait ont pointé une prise en compte insuffisante de cette alerte par les distributeurs (magasins de grande surface).

Lorsqu'un événement sans gravité réunit les conditions d'un accident beaucoup plus grave, l'alerte doit être lancée sans attendre la survenue de cas plus graves. Ainsi, fin 2015, après plusieurs appels au CAP d'Angers concernant des enfants de moins de 2 ans ayant réussi à ouvrir et à porter à leur bouche des

flacons de soude caustique pourtant supposés avoir une fermeture sécurisée, une alerte a été lancée auprès de la DGCCRF. Celle-ci, après enquête auprès du fabricant des bouchons de ces flacons, l'a enjoint à en modifier l'étiquetage pour que le mode de sécurisation de la fermeture soit plus clair. Aucun nouvel incident n'a été signalé ultérieurement.

### La veille scientifique

La surveillance de ce qui se passe dans d'autres pays, au travers de la littérature scientifique, de sites Internet d'organismes de santé publique ou par le biais de réseaux internationaux, comme le réseau Infosan de l'OMS, peut faire état d'événements sanitaires qui pourraient menacer la France.

Ainsi, en 2016, alertée par le groupe de travail Émergence du réseau national de vigilance et de prévention des pathologies professionnelles (RNV3P), réseau animé par l'Anses, celle-ci adressait un signalement au ministère du Travail sur le risque de silicose grave encouru par les professionnels travaillant la « pierre artificielle », constituée de 70 à 90 % de quartz noyé dans des résines époxydique ou polyester [39]. Ces matériaux haut de gamme sont utilisés principalement pour la fabrication de plans de travail de cuisine, de surfaces de salles de bains, d'éviers et lavabos, etc. Si la production est réalisée à l'étranger (incluant plusieurs fournisseurs en Europe), ces matériaux sont disponibles à la vente en France. Le risque élevé de silicose a d'abord été mis à jour en Israël puis en Espagne, en Italie et au Brésil. D'autres matériaux exposent à des risques similaires. L'ensemble des centres de consultations de pathologies professionnelles du RNV3P a été sensibilisé à la détection précoce de ces expositions à risque, et les médecins du travail et autres professionnels de la santé au travail ont été informés de la nécessité de renforcer les mesures de prévention, notamment le travail en atmosphère humide, le port d'équipement de protection individuelle et les aspirations à la source avec filtre HEPA (filtre à particules aériennes de haute efficacité). Dans la suite de ce signalement, l'Anses s'est emparée du sujet, créant un groupe de travail « silice cristalline » chargé de mettre à jour les connaissances concernant les dangers, les expositions (étude de la filière professionnelle) et les risques relatifs à la silice cristalline, et de proposer des mesures de réduction des risques et prévention.

La plateforme d'épidémiologie en santé animale<sup>3</sup>, créée en 2011 et hébergée par l'Anses, a pour but de s'assurer de l'adéquation entre les risques liés aux agents pathogènes qui menacent le territoire et les dispositifs mis en place pour les surveiller. Elle mène une veille internationale sur les foyers de pathologies animales dans le monde et particulièrement en Europe.

1. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>  
2. Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes.

3. Pour plus d'information, consulter le site <https://www.anses.fr/fr/content/la-plateforme-nationale-de-surveillance-epidemiologique-en-sante-animale>

### La détection statistique de signaux dite « sans a priori »


La détection statistique a comme objectif de détecter ce qu'on appelle des signaux faibles. Ainsi des événements sanitaires inhabituels peuvent survenir à des moments et/ou dans des lieux différents ne permettant pas aux professionnels de faire le lien entre eux et d'identifier un signal. Dans des bases de données constituées de manière systématique au long cours, des algorithmes peuvent identifier ces signaux faibles : des couples « effet indésirable-agent » plus fréquemment présents que ce qui est attendu, des pics d'événements, comparativement à ce qui se passe d'habitude. Ces techniques sont de plus en plus utilisées car la puissance de calcul informatique des ordinateurs permet la gestion de millions de données dans des temps très courts.

La difficulté de ce type de méthode est le nombre souvent élevé de faux signaux qu'il génère, induisant un travail conséquent d'analyse du signal par l'expert. Ainsi, un dispositif dit de « surveillance syndromique » a été mis en place à l'Anses, à partir des données des CAP Tous les jours, le nombre de personnes ayant appelé un CAP pour une soixantaine d'entités médicales (ou syndromes), telles que « éruption cutanée », « syndrome méningé », etc. dans la semaine écoulée est comparé au nombre attendu compte tenu de ce qui s'est passé les vingt dernières années. À titre d'exemple, ce dispositif a détecté en avril 2018 un nombre important de morsures de serpents, signe d'une saisonnalité précoce des

envenimations vipérines. Dans un contexte de pénurie d'antidotes, cette alerte a permis de s'assurer de la gestion optimale des antidotes restants, dans l'attente d'un nouvel approvisionnement [56].

Entre avril 2018, date de la mise en place du dispositif de surveillance syndromique, et décembre 2018, sur vingt signaux détectés, seuls quatre étaient de vrais signaux, c'est-à-dire des intoxications ayant bien une relation entre elles, notamment en termes d'agents en cause. À l'Anses, ces techniques statistiques sont en développement en santé animale, en phytopharmacovigilance et dans le domaine des maladies professionnelles. Les réseaux sociaux constituent aussi une source possible de signal, par exemple pour la détection d'effets indésirables de produits de consommation ou encore de « modes » pouvant représenter un risque pour des sous-groupes de population, notamment les jeunes, mais là encore, le nombre de faux signaux et la faible qualité des données peuvent s'avérer un réel obstacle à l'implémentation en routine.

### Conclusion

De par sa mission de sécurité sanitaire dans un champ très vaste, l'Anses s'appuie sur de nombreux dispositifs de surveillance et de vigilance, tout en restant très à l'écoute des signalements individuels, qu'ils viennent de professionnels ou d'utilisateurs, afin de ne passer à côté d'aucun signal, dans un principe de détection la plus précoce possible des risques. 

## La gestion des alertes à l'ANSM

**L'**Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) assure la sécurité des médicaments et des autres produits de santé tout au long de leur cycle de vie. Elle partage, en toute transparence, ses décisions et son action sur les produits de santé avec tous les acteurs de la santé, les fabricants et le public afin de leur permettre de les comprendre et de se les approprier. Ses missions de service public s'exercent dans le seul intérêt des patients.

### Origine des alertes

Dans le cadre de ses missions, l'ANSM assure la mise en œuvre de huit vigilances différentes :

- pharmacovigilance (médicaments et produits à usage humain),
- hémovigilance (produits sanguins labiles),
- matériovigilance (dispositifs médicaux),
- réactovigilance (dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*),
- pharmacodépendance (stupéfiants et psychotropes),
- biovigilance (organes, tissus, cellules et produits thérapeutiques annexes),

- cosmétovigilance (produits à finalité cosmétique ou d'hygiène corporelle),
- vigilance des produits de tatouage.

L'ANSM définit les orientations de chacune des vigilances, anime et coordonne les actions des différents intervenants, en particulier des professionnels de terrain, et veille au respect des procédures de surveillance.

La plupart des vigilances, dont la pharmacovigilance, qui sera développée ci-après, s'appuie sur un réseau local de professionnels de santé couvrant le territoire national qui fait remonter des signalements de vigilance à l'ANSM. L'ANSM évalue et exploite les signalements qui lui sont ainsi adressés selon un circuit de remontée des signalements défini pour chacune de ces vigilances, et prend le cas échéant des mesures correctives (retrait de produit, de lots...) ou préventives (informations aux professionnels de santé...)<sup>1</sup>.

Certains signalements reçus par l'agence peuvent donner lieu à des alertes. Une alerte représente soit une situation (issue de la réception d'un signalement à

1. [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/Systemes-de-vigilances-de-l-Agence/(offset)/0)

### Nicolas Thévenet Christelle Desitter

Centre d'appui aux situations d'urgence, aux alertes sanitaires et à la gestion des risques (Casar), ANSM