

La surveillance syndromique : le big data au service des vigilances

A quoi cela sert ?

Le but d'une vigilance sanitaire, telle que la toxicovigilance, est de détecter des signaux, qui, s'ils sont validés, permettront de déclencher des actions et des mesures immédiates visant à corriger une situation à risque d'intoxication humaine, et à prévenir de nouveaux épisodes similaires (information, enquête, retrait d'un produit de consommation...).

Ces signaux peuvent provenir de différentes sources, soit qualitatives (signalement « spontané », veille scientifique), soit quantitatives (analyse statistique), complémentaires les unes des autres. Tout d'abord les professionnels de santé peuvent signaler aux autorités compétentes des situations qui leur paraissent anormales. Dans le cadre de leur mission de toxicovigilance, les centres antipoison (CAP), au nombre de huit, et couvrant chacun une partie du territoire, signalent à l'Anses les cas d'intoxication inhabituels, graves et/ou évitables, dont ils ont connaissance. Cependant, pour un même CAP l'identification de ces cas, la plus exhaustive et objective soit-elle, repose sur l'appréciation des « seuls » cas dont il a eu connaissance, ne pouvant par définition pas faire de rapprochement avec les cas pour lesquels il n'a pas été appelé. Un même CAP n'a donc pas nécessairement tous les moyens de percevoir un éventuel lien entre des cas d'intoxication ayant des caractéristiques communes (agent d'exposition, circonstances, gravité, symptômes...) mais répartis de façon éparse sur le territoire. Ce signal *diffus* peut par contre être plus facilement détecté par l'analyse statistique des données de tous les CAP rassemblées dans une même base, le système d'information commun des CAP (SICAP), d'autant plus que ces données sont nombreuses et leur historique ancien pour permettre des comparaisons.

C'est pourquoi l'enjeu de ces dernières années en vigilance a été de développer des méthodes automatisées de détection de signaux qui s'appuient sur des algorithmes statistiques analysant de volumineuses bases de données sanitaires à la recherche d'un « événement inhabituel » pouvant présenter un risque pour la population [1,2]. En toxicovigilance, l'Anses a mis en place depuis début 2018, en lien avec l'Inserm¹ et le réseau des CAP, un programme de détection automatisée de signaux à partir des données du SICAP, dont un des volets porte sur la « surveillance syndromique ».

Comment cela marche ?

La surveillance syndromique, en toxicovigilance, est basée sur l'analyse systématique en « temps réel » (ou quasi-réel) des cas d'intoxication enregistrés par les CAP dans le SICAP, dans l'objectif de détecter des pics inhabituels de cas, par rapport à ce qui était observé par le passé, correspondant à un signal dit *statistique*.

L'analyse porte plus particulièrement sur des « entités médicales » (ou syndromes) définies par un regroupement de signes cliniques ou symptômes, chacun de ces signes ou symptômes pouvant être utilisés indépendamment les uns des autres pour le codage des cas d'intoxication du SICAP. Ces entités correspondent à l'atteinte d'un organe, d'une fonction ou d'un appareil du corps humain (troubles du rythme cardiaque, éruption cutanée, irritation des voies aériennes supérieures, troubles de la conscience, œil anticholinergique...), sans *a priori* sur les agents pouvant être à l'origine de leur survenue. En effet, initialement destinée à détecter des conséquences sanitaires d'actes de bioterrorisme, la surveillance syndromique doit permettre d'identifier des cas d'intoxication présentant des atteintes cliniques similaires plus ou moins disséminés sur le territoire, sans connaissance préalable de leur exposition éventuelle à un même agent ou à une même famille d'agents. La surveillance syndromique vise à identifier aussi bien des expositions accidentelles que des actes de malveillance.

Au total, 66 entités médicales ont été prédéfinies avec l'expertise des toxicologues des CAP, puis testées. En pratique, le suivi d'un syndrome correspond au suivi des cas d'intoxication du SICAP comprenant au moins un des signes cliniques de cette entité.

Pour chacune des entités médicales, une requête statistique compare quotidiennement (au jour J) le nombre de cas observés les 7 derniers jours (de J-1 à J-7), au « nombre moyen » de cas observés successivement au cours des semaines antérieures (de J-14 à J-21, de J-22 à J-29...), en considérant l'ensemble de l'historique des données du SICAP, remontant à près de 20 ans. L'algorithme détecte un signal statistique lorsque le nombre de cas observé est supérieur à celui attendu. La saisonnalité éventuelle des cas d'intoxication de l'entité médicale surveillée et l'activité globale des CAP, qui peut être évolutive dans le temps, sont prises en compte par le modèle statistique.

¹ Inserm : Institut national de la santé et de la recherche médicale.

L'analyse statistique ne permet pas, et n'a pas pour objectif, d'établir le lien *réel* entre les cas d'intoxication d'un même signal. En cas de signal, les toxicologues de l'Anses et des CAP relisent les dossiers médicaux des cas d'intoxication composant le signal, à partir des fiches disponibles dans les SICAP, et valident ou infirment le signal. Si les intoxications sont liées (= semblent causées par un même agent, même si celui-ci n'est pas identifié), le signal est validé, ce qui permet de confirmer et caractériser un éventuel risque pour la population. Si les intoxications n'ont pas de lien entre elles (agents différents notamment), le signal est infirmé.

Quels exemples concrets ?

Ce dispositif a été mis en place en avril 2018. Une première analyse de la surveillance syndromique montre que sur 20 signaux statistiques, détectés entre avril et décembre 2018 la majorité (16 signaux) correspondait à une association fortuite de cas, sans lien entre eux (situations n'ayant pas de points communs, notamment sur l'agent). Ces signaux n'ont pas été validés (« faux-positifs »). Ce premier bilan a permis de modifier la définition de certaines entités médicales, en affinant leurs critères de détection (par exemple pour l'analyse de l'entité « troubles de l'acuité visuelle », exclusion des cas exposés par voie oculaire afin de ne pas prendre en compte les troubles de la vision dus à des projections oculaires, celles-ci étant le plus souvent d'origine très diverse).

Toutefois, quatre signaux ont été validés et ont permis de lancer des alertes sanitaires.

Le 26 avril 2018, l'analyse des 255 cas du signal de l'entité médicale « éruption cutanée² » a permis d'identifier 28 cas dus à des morsures de serpents, caractérisant ainsi une certaine précocité des envenimations vipérines pour la saison. L'alerte a été donnée dans un contexte de pénurie de stocks d'antidote anti-venin de vipères, récurrent depuis 2016.

Le 31 juillet 2018, la surveillance de l'entité « œil anticholinergique³ » a permis de détecter un signal constitué de 31 cas, dont 6 cas groupés qui avaient consommé des feuilles de datura [3] vendues sur un marché à la place de feuilles d'épinards. Le vendeur n'a pas été retrouvé.

Le 30 octobre 2018, un signal composé de 25 cas, également de l'entité « œil anticholinergique » (figure 1), a mis en évidence à La Réunion une intoxication alimentaire collective de 6 personnes qui pensaient avoir ramassé des feuilles de brèdes, confondues en réalité avec des feuilles de datura.

Enfin, le 20 novembre 2018, un signal de 2 cas de l'entité « syndrome anticholinergique » (figure 1), a été le point de départ d'une alerte liée à de la farine de sarrasin biologique contaminée par du datura et commercialisée en grande surface. Ces cas concernaient 2 personnes intoxiquées le 17 novembre lors d'un repas, après avoir consommé des crêpes maison préparées avec un paquet de farine acheté en grande surface. En complément de la surveillance syndromique, la recherche de cas similaires dans le SICAP a alors permis d'identifier une deuxième intoxication collective de 4 personnes ayant présenté, le 17 novembre également, des signes anticholinergiques après avoir consommé des crêpes maison confectionnées avec un paquet de farine de même marque et issue du même fournisseur, mais achetée en grande surface dans une région différente.

Suite à cette alerte et à l'enquête de traçabilité auprès du producteur ayant commercialisé la farine, la DGCCRF⁴ a demandé, le 23 novembre, aux directions départementales interministérielles situées près des grandes et moyennes surfaces concernées de mettre en place, dans les plus brefs délais, des mesures de retrait et rappel du lot de farine contaminée, afin de prévenir le risque de nouvelles intoxications [4].

Pendant, le 14 décembre 2018 un signal composé de 11 cas de l'entité « syndrome sec⁵ » (figure 1) a permis d'identifier 4 cas supplémentaires d'intoxication à la farine de sarrasin à l'origine de l'alerte (même marque et numéro de lot), mais pour lesquels le paquet avait été acheté le 8 décembre, après la mise en place des premières mesures de gestion. Un nouveau signal de cette entité identifiait 4 jours plus tard (18 décembre), 6 nouveaux cas d'intoxication par la même farine, achetée cette fois-ci le 15 décembre dans un autre magasin. L'Anses a alerté la DGCCRF sur l'évolution de la situation et de nouvelles mesures de retrait/rappel des produits contaminés ont été prises [3]. Trois nouveaux cas, pour lesquels la farine avait été achetée le 5 janvier 2019, étaient détectés le 12 janvier (« syndrome anticholinergique », figure 1). Au total, à la date du 15 janvier 2019, 73 cas d'intoxication répartis dans 23 dossiers avaient été recensés (figure 2).

Quelles perspectives ?

La surveillance syndromique constitue un outil utile pour la détection précoce de signaux sanitaires faibles. Développée en toxicovigilance depuis moins d'un an, elle a permis d'identifier sans délai plusieurs signaux.

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

² Cette entité est constituée de signes d'irritation cutanée, rougeur, œdème, brûlure...

³ Cette entité est constituée de signes de dilatation des pupilles, de diminution de l'acuité visuelle, de sécheresse oculaire...

⁴ DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes.

⁵ Entité constituée de signes de sécheresse des muqueuses, dont le syndrome de l'œil sec (ou œil anticholinergique).

L'étude de tendances chronologiques des cas d'exposition associés à certaines familles d'agents permet de détecter des augmentations progressives de ces intoxications, ne se traduisant pas par des pics « épidémiques » de cas, plus facilement détectables à court terme, mais par des augmentations à moyen terme.

Enfin, la recherche automatisée d'associations nouvelles, inconnues et/ou anormalement fréquentes entre certaines caractéristiques des cas d'intoxication et des agents (symptômes, substances constituant les produits, circonstances d'exposition...), appelée fouille de données

sans *a priori*, est une autre méthode de détection automatique pouvant faire émerger des signaux faibles.

Associés au maintien des dispositifs actifs de signalements, ces travaux représentent l'un des outils de la toxicovigilance de demain.

Sandra SINNO-TELLIER

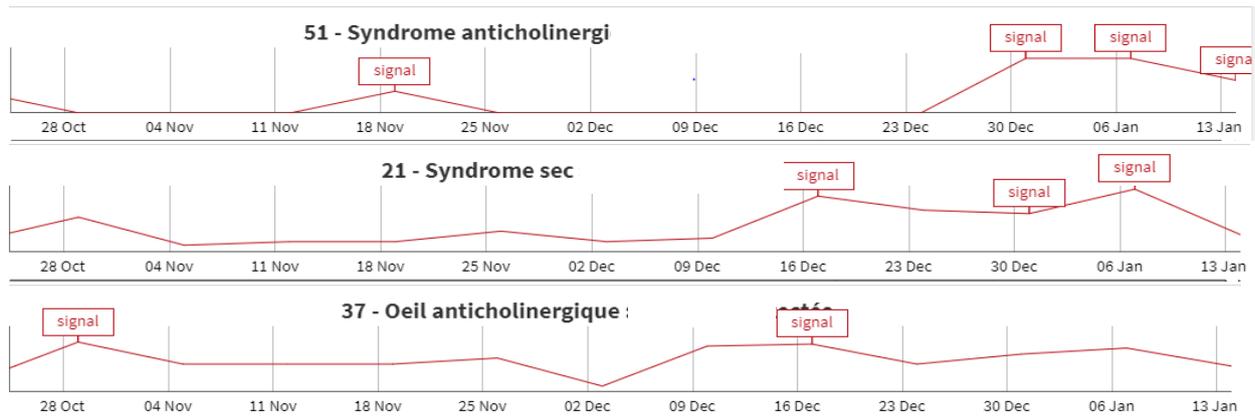


Figure 1 : Evolution temporelle des entités médicales « syndrome anticholinergique », « syndrome sec » et « œil anticholinergique » suivies en surveillance syndromique. Source : R Connect®, Anses.

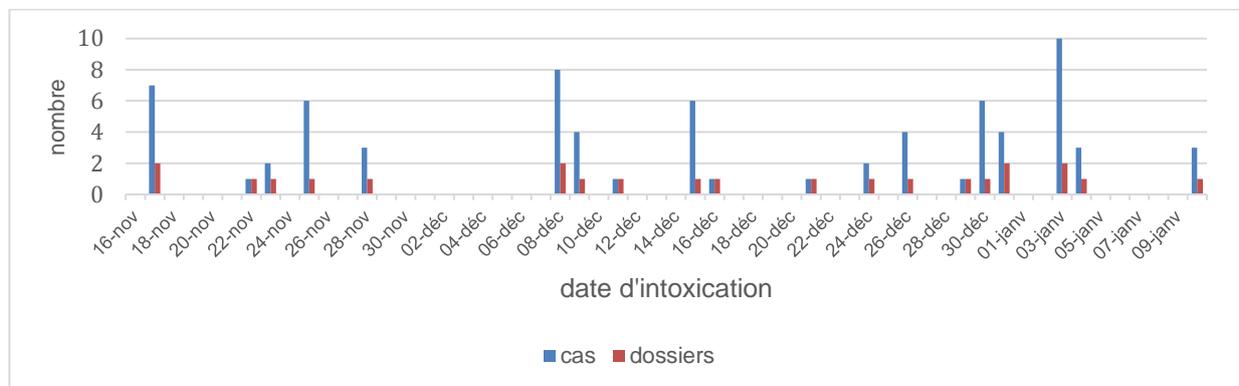


Figure 2 : Répartition des expositions à la farine de sarrasin contaminée par du datura, enregistrées par les CAP depuis le début de l'alerte (nombre de cas et de dossiers – un dossier comporte l'ensemble des cas ayant consommé le même repas). Source : SICAP.

Références bibliographiques

[1] C. Bousquet, C. Sadakhom, C. Le Beller, MC/ Jaulen, A. Lillo-Le Louët. Revue des signaux générés par une méthode automatisée sur 3324 cas de pharmacovigilance. *Thérapie*. 2006 Jan-Feb;61(1):39-47. Revue.
 [2] Josseran L, Caillère N, Brun-Ney D, Rottner J, Filleul L, Brucker G, Astagneau P. Syndromic surveillance and heat wave morbidity: a pilot study based on emergency

departments in France. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2009 Feb 20;9:14. doi: 10.1186/1472-6947-9-14.
 [3] M. Labadie. Datura ou "les fleurs du mal". *Vigil'Anses* n°5. Le bulletin des vigilances de l'Anses. Juin 2018. https://vigilanses.anses.fr/sites/default/files/VigilansesN5_Datura_0.pdf Consulté le 30/01/2019.
 [4] Communiqué de la DGCCRF : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/avis-rappel-farine-sarrasin-complete-biologique-et-specialites-au-sarrasin-pates>. Consulté le 15/01/2019