

CSST932016023

14/06/2017

Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques

Dispositifs médicaux d'orthopédie et autres chirurgies

Personne en charge : Assia ALLALOU

CSST Toxicité des particules métalliques libérées par les dispositifs médicaux implantables–CSST932016023

Séance du 21/03/2016 de 14h à 17h en salle A015

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
M. Jean-Claude ALVAREZ	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
M. Luc FORNECKER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Robert GARNIER	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Fabrice NESSLANY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Magali OLIVA-LABADIE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Marc PALLARDY	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
M. Jean-Marc SAPORI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Muriel VAYSSADE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Emmanuelle FOUTEAU	Evaluateur, Haute Autorité de Santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Brigitte HEULS	Directrice / Secrétaire du CSST	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Thierry THOMAS	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
M. Dominique MASSET	Chef de pôle qualité pharmaceutique, sécurité vitale et non clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Anne JEAN-JEAN	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Sandrine COLAS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Virginie DI BETTA	Chef de pôle dispositifs médicaux d'orthopédie et autres chirurgies	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Assia ALLALOU	Evaluateur / Référent du CSST	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Sophie DUBUC	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés	Action	Avis EU nécessaire avant publication	Liens DPI
1.	Introduction			
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour adoption		
2.	Dossiers thématiques			
2.1	Méthodologie de travail et point sur l'état d'avancement des travaux	Pour information	Non	Non
2.2	Présentation de la synthèse de caractérisation du danger du tungstène	Pour information	Non	Non
2.3	Proposition de ré-orientation des travaux	Pour adoption	Non	Non
2.4	Présentation de la méthodologie et des résultats de recherche bibliographique pour les données d'exposition des 6 métaux	Pour adoption		Non
2.5	Planning des actions à mener	Pour adoption		
3.	Tour de Table			

Début du CSST93201602 : 14h10

1. Adoption de l'ordre du jour

Information que l'ordre du jour tel que transmis aux experts a été légèrement modifié et les modifications ont été présentées.

Ordre du jour adopté.

2. Dossiers thématiques

2.1 Méthodologie de travail et point sur l'état d'avancement des travaux

Présentation de la méthodologie et l'état d'avancement des travaux

Après la première séance du CSST une stratégie de travail a été définie. Cette stratégie consiste à structurer la recherche bibliographique en plusieurs étapes :

- La première étape : travailler sur la caractérisation du danger des 6 métaux (chrome, cobalt, nickel, tungstène, titane et molybdène) avec les effets associés à ces substances afin de rechercher d'éventuelles VTR (Valeur Toxicologique de Référence) et, lorsqu'elles existent, décrire la toxicité associée à ces VTR.
- La seconde étape : travailler sur les données d'exposition des porteurs d'implants et sur les concentrations en métal.

La collecte des données bibliographiques a été effectuée par R. Garnier ; de son côté l'ANSM a proposé un modèle pour la rédaction des synthèses par métal. Les synthèses à rédiger ont été réparties entre les experts en fonction de leurs compétences.

Lors de la seconde séance du CSST, un programme de travail a été retenu à savoir la finalisation des synthèses et l'organisation de réunions téléphoniques de coordination des travaux avant la réunion de mars 2016 visant à présenter les synthèses finalisées lors de cette séance.

En début de séance un rappel des objectifs du CSST et de la méthodologie de travail adoptée a été effectué. Le travail a avancé mais aucune synthèse n'a été finalisée. Malgré la non-finalisation de ces synthèses, une réunion téléphonique de coordination des travaux sur le tungstène a été maintenue le 23 février 2016.

Le problème de l'extrapolation des données VTR sur un plan clinique a été discuté. En effet, les fiches de synthèse toxicologique ont pour objectif de dresser le profil toxicologique et de définir une VTR (exprimée en mg/kg par jour).

Le clinicien, dans le cadre du suivi de son patient, aura à sa disposition le résultat du dosage sanguin ou urinaire qui sera exprimé en µg/l. Les VTR ne sont donc pas comparables aux données cliniques.

Des pistes de travail comme le « biomonitoring équivalents » ont été abordées car il existe en effet des méthodes pour extrapoler les données précliniques (en mg/kg) à des données cliniques (en µg/l). Cependant, à ce jour, il n'existe pas de données de biomonitoring équivalents pour les métaux et le CSST n'est pas en capacité de construire cet outil. D'autant plus que le biomonitoring équivalents pour les métaux est complexe car leur comportement est moins maîtrisé que celui des substances chimiques et qu'il diffère d'une forme de métal à l'autre.

2.2. Présentation de la synthèse de caractérisation du danger du tungstène

Conclusions de la réunion téléphonique du 23 février 2016

Les experts participants étaient ceux en charge des différentes parties de la synthèse. Les parties manquantes étaient l'immunotoxicité et la toxicocinétique. Le premier constat de la réunion téléphonique est l'impossibilité de discuter d'une synthèse si elle n'est pas complètement finalisée.

Les discussions se sont orientées autour du format de la fiche de synthèse et certaines parties de la synthèse, en particulier la place des données chez l'homme et la toxicité locale.

Pour une meilleure lisibilité, il a été décidé de séparer les données de la toxicité locale des données de la toxicité systémique (toxicité aiguë et à dose répétée). De plus, les voies d'administration doivent être indiquées quand cela est possible car c'est une donnée importante.

Une proposition de présentation des résultats sous forme de tableau a été faite. Les experts estiment qu'une telle présentation pourrait être intéressante en termes de lisibilité des résultats mais le travail que cela représente est important.

Lors de cette réunion, il a également été évoqué la transposition de voie à voie mais en l'état d'avancement des synthèses, cela n'a pas été discuté.

Les experts ont échangé autour de l'intérêt de présenter les résultats sous forme de tableau pour une meilleure lisibilité des résultats. Du fait de la complexité de ce travail ainsi que la charge de travail que cela peut représenter dans un contexte où les synthèses n'ont pas encore été finalisées, cette proposition n'a pas été retenue. En revanche il a été décidé de faire un encadré résumant les informations essentielles à la fin de chaque chapitre.

Il est également important d'identifier à chaque chapitre si l'effet est critique et de déterminer une NOAEL¹ ou une LOAEL², afin de discuter par la suite la VTR. De plus la toxicocinétique est importante pour faire des propositions de VTR en fonction de la voie d'administration.

¹ NOAEL : *No Observed Adverse Effect Level* - dose maximale sans effet nocif observable

² LOAEL : *Lowest Observed Adverse Effect Level* - dose minimale pour un effet nocif observable

Pour le tungstène, les études sont peu nombreuses et de faible preuve, il sera difficile de conclure pour les effets chez l'Homme.

Un échange s'est engagé avec les experts à propos des difficultés rencontrées par les experts dans la finalisation des notes de synthèses car la charge de travail engendrée par les travaux sur les synthèses semble incompatible avec la charge de travail pour certains experts. Des ajustements pour faciliter la poursuite de ce travail et le rendu des synthèses dès que possible ont été discutés.

2.3. Proposition de ré-orientation des travaux

Présentation des propositions de ré-orientation des travaux

Concernant la caractérisation du danger : il a été proposé d'intégrer les données d'imprégnation de la population générale qui seraient extraites du rapport de l'InVS³ de mars 2011 pour le chrome, le cobalt et le nickel.

Concernant la poursuite des travaux sur les fiches de caractérisation du danger pour déterminer les toxicités associées à ces métaux : les VTR ne seraient pas utilisées quantitativement mais qualitativement et comme indicateur de la toxicité du métal. Elles seraient comparées aux données de la littérature relatives à l'exposition et seraient reliées à un effet.

Concernant les données d'exposition : un travail avec le service de la documentation de l'Agence sur la bibliographie d'exposition a été effectué. La méthodologie et les résultats de la recherche bibliographique seraient présentés à la fin de la séance.

Il a été rappelé que pour l'ANSM, l'objectif du livrable du CSST est d'avoir des recommandations pour le suivi des patients porteurs d'implants métalliques. Pour cela, le milieu de dosage devrait être défini. Les données de la littérature devraient être exposées de façon à permettre de les comparer aux dosages chez les patients avec des implants métalliques. Il est par ailleurs nécessaire d'identifier un sur-risque, s'il existe, pour les patients implantés par rapport à la population générale.

L'objectif est également d'identifier les paramètres non-chirurgicaux permettant de surveiller les porteurs d'implants car l'intérêt du travail de ce groupe n'est pas de surveiller le fonctionnement et la tolérance de la prothèse mais l'état général du patient et la survenue des éventuels effets systémiques indésirables toxiques ou immunoallergiques chez les porteurs d'implants.

La comparaison de VTR et de données cliniques ne semble pas possible en l'état actuel de nos connaissances, sans avoir des données disponibles de biomonitoring.

Une autre méthode a été proposée. Elle s'inspire des méthodes du Haut conseil de la santé publique qui fixe les valeurs de référence et le seuil d'alerte de façon arbitraire en multipliant la VTR par un facteur arbitraire. Cette méthode n'est pas justifiée scientifiquement cependant elle pourrait être une issue lorsqu'il n'y a pas d'autres solutions.

Plusieurs propositions permettant la poursuite des travaux ont été discutées :

Un 1er volet de travail sur la méthodologie et le traitement des données a été abordé :

³ Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement – TOME 1 – Présentation générale de l'étude – Métaux et métalloïdes

* Pour les fiches de synthèse toxicologique, une méthodologie de travail simple a été proposée mais n'a pas été retenue. Elle consistait à travailler sur 2 ou 3 études pertinentes disponibles dans la littérature récente et à faire une synthèse des données de ces études. Un échange a eu lieu autour de la pertinence de ces études et des critères de leur sélection.

La problématique de la caractérisation des particules libérées par les DM a été soulevée, il a été rappelé aux membres du CSST que la caractérisation des métaux avait été discutée lors de la première réunion et qu'il avait été décidé, au vu de la complexité de la caractérisation des métaux, de travailler sur la forme métal.

* Pour les données d'exposition :

- Prendre les données de matériovigilance rapportant des effets chez des patients porteurs d'implants métalliques et extraire les données de ces cas. Cette proposition n'a pas été retenue, car il existe très peu de cas de matériovigilance déclarés à l'ANSM et les données ne sont pas complètes. Pour les cas publiés, ce sont des séries observationnelles qui ne sont pas bien caractérisées en termes de concentrations sériques versus effets et qui reposent sur très peu de cas ou de faibles séries. Par ailleurs, les dosages sont des dosages sériques ou sanguins alors que les données environnementales et celles de l'imprégnation de la population générale sont exprimées en dosage urinaire.

- Pour les métaux pour lesquels il n'existe pas de données de matériovigilance, il a été convenu de s'appuyer sur les données dans la population générale, et, si elles ne sont pas disponibles dans la population française de prendre celles d'autres populations avec un mode de vie similaire (USA, Canada, Allemagne).

- Envisager des approches différentes en fonctions du métal :

Pour le cobalt : elle consisterait à extraire les concentrations chez les patients implantés à partir des données de la littérature car des études et des publications existent pour ce métal. Néanmoins, cette méthode présente des biais car si le cobalt est associé à d'autres métaux ces derniers font rarement l'objet d'un dosage dans les études. Par ailleurs, les effets mentionnés dans la majorité des études sont locaux en particulier dans les publications concernant les prothèses de hanche à couple de frottement métal / métal.

Pour le tungstène : calculer le taux d'exposition journalier en utilisant des données sur des dispositifs médicaux (DM) en tungstène de faible poids qui sont dissous intégralement dans l'organisme. Il serait envisageable d'utiliser le poids en tungstène de ces DM et la durée de disparition totale pour ce calcul.

* Pour la définition des seuils à prendre en compte : Utiliser les données de la population générale quand elles existent (cf. les données de l'InVS pour le chrome, le cobalt et le nickel). Et pour le dosage d'un patient, si le résultat du dosage dépasse significativement la dose de référence, de recommander un suivi du patient après élimination des interférences.

Aucune de ces propositions n'a été retenue par le groupe de travail.

Il a été rappelé que, quelle que soit la méthode de travail retenue, l'objectif du CSST est d'établir une recommandation au praticien qui doit disposer d'informations lui permettant de déterminer quand il y a un sur-risque pour le patient par rapport à la population générale.

Ce travail restera difficile à mener car même lorsque le seuil existe il semble compliqué de déterminer à partir de quelle augmentation il faut considérer qu'il y ait un risque pour le patient.

Cependant, il a été précisé par les experts que s'il n'est pas possible d'établir un lien entre une concentration d'un métal et un risque associé, il s'agit d'une information importante à fournir aux patients et aux praticiens. Cela par ailleurs peut donner des axes de recherches pour les données manquantes.

Un 2^{ème} volet du travail de ce CSST a été abordé, celui de la nécessité de faire des recommandations à l'attention des praticiens pour :

- leur permettre d'identifier les porteurs d'implants métalliques (ou la présence d'implants métalliques dans les antécédents) et de relier les effets observés à un tableau clinique pouvant être causé par les métaux et donc par l'implant
- leur indiquer la conduite à tenir si ce patient est porteur ou a porté des implants métalliques.

Ces recommandations seront à destination des praticiens autres que les orthopédistes qui prendraient en charge des pathologies différentes pouvant être en lien avec la présence d'un implant métallique chez le patient.

Dans ces recommandations, il faudrait également proposer une aide aux praticiens pour éliminer tous les facteurs de confusion lorsqu'il se retrouve face à un patient avec un taux métallique élevé. Il s'agit notamment des compléments alimentaires, de l'alcool, des boissons énergisantes, du recours à certaines pratiques en médecine alternative, de facteurs environnementaux... En effet, les habitudes et pratiques des patients peuvent aussi être une source d'apport en métal et il serait nécessaire de prendre ces facteurs en considération dans l'interprétation des résultats de dosage chez des patients porteurs d'implants métalliques.

Aussi, pour le cas des prothèses métalliques, il semble nécessaire qu'un document rappelle que les patients porteurs de ces prothèses peuvent avoir des relargages de métaux et présenter des symptômes en ciblant les organes ou les types de pathologie, mais il est également nécessaire d'identifier les patients qui doivent faire l'objet d'un suivi particulier à cause d'antécédents, d'un mode de vie, de prises de médicaments ou de compléments alimentaires.

Des questions concernant les allergies aux métaux avant implantation pourront être également ajoutées.

Des experts se sont proposés pour travailler sur une trame de recommandations qui seraient destinées aux praticiens, cette recommandation sera proposée au groupe pour discussion et validation. Ce travail sera mené en parallèle de celui qui permettra de déterminer un seuil.

En conclusion, et compte tenu de l'avancement des travaux et des discussions, il a été décidé :

- de poursuivre le travail sur les fiches de synthèse ;
- de réfléchir à une méthodologie permettant l'utilisation des informations recueillies dans ces fiches afin d'aboutir aux livrables de ce CSST ;
- d'associer des recommandations aux praticiens pour éliminer tous les facteurs de confusion.

Par ailleurs, face au manque de données exploitables, il n'a pas été exclu d'indiquer ce manque de données et de recommander la mise en place d'études observationnelles ou d'autres études.

3. Tour de table

Au vu des difficultés rencontrées, l'ANSM a recueilli les commentaires et propositions de chacun pour adapter la méthodologie de travail et se tenir à l'objectif de ce CSST.

Les autres points à l'ordre du jour qui n'ont pas été abordés seront traités ultérieurement lors du prochain CSST s'ils sont encore d'actualité.

Fin du CSST93201602 : 16h26