

CSST932017013

01/06//17

Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques

Dispositifs médicaux d'orthopédie et autres chirurgies

Personne en charge : Brigitte HEULS

CSST Toxicité des particules métalliques libérées par les dispositifs médicaux implantables–CSST932017013

Séance du 13/02/17 de 10H à 17h en salle 1

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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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. Paul HOUETO	Chef de pôle qualité pharmaceutique, sécurité vitale et non clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Virginie DI BETTA	Chef de pôle dispositifs médicaux d'orthopédie et autres chirurgies	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Sophie DUBUC	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Dominique ADON	Gestionnaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Programme de séance

1.	Sujets abordés	Action
1.1.	Introduction	
1.2.	Adoption de l'ordre du jour	Adoption
2.	Adoption du compte rendu de la séance de septembre 2016	Adoption
2.1.	Dossiers thématiques	
2.2.	Etat des lieux des données disponibles	Information / Discussion
2.3.	Sélection des VTR pour les 4 métaux (chrome, cobalt, nickel et tungstène)	Discussion
2.4.	Sélection des données de distribution des concentrations dans la population générale	Discussion
3.	Déroulement de l'arbre décisionnel par métal : cas / absence de VTR externe	Discussion / Vote
4.	Dossiers thématiques	
4.1.	Présentation modélisation PBPK / Ineris	Information / Discussion
4.2.	Déroulement de l'arbre décisionnel par métal : cas / VTR externe définie	Discussion / Vote
4.3.	Orientation du travail pour finaliser les recommandations	Discussion
5.	Tour de Table	

Début du CSST93201701 : 10H11

1. Introduction

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour est adopté.

1.2. Adoption du compte rendu de la séance du 16 septembre 2016

Le compte rendu de la réunion du comité de septembre est adopté, avec les corrections en page 5. Tous les comptes rendus seront mis en ligne simultanément.

2. Dossiers thématiques

2.1. Etat des lieux des données disponibles

Les documents suivants ont été présentés en séance :

- Arbre décisionnel
- Fiches toxicologiques par métal : les VTR et les distributions des concentrations du métal dans matrice(s) biologique(s) pour un échantillon représentatif de la population générale :
- Modèles PBPK : publications de l'ATSDR / chapitre concernant les modèles PBPK + recherche bibliographique "exploratoire" par métal de novembre 2016

2.2. Sélection des VTR pour les 4 métaux (chrome, cobalt, nickel et tungstène) et sélection des données de distribution des concentrations dans la population générale

Les experts ont considéré pour tous les métaux, qu'il était préférable de se positionner dans le pire cas (worse case) pour la sélection des VTR. Ils n'ont pas souhaité retenir les données obtenues par voie respiratoire.

Les valeurs retenues permettront de réfléchir en termes de marge d'exposition plutôt que de seuil.

2.2.1. Tungstène

Un état des lieux toxicologiques a été dressé par l'expert en charge du métal. Il en ressort qu'il y a très peu de données dans la littérature, et aucune valeur toxicologique de référence proposée par des organismes nationaux ou internationaux. Il a été précisé par conséquent qu'il serait préférable d'utiliser le terme « repère toxicologique » pour le tungstène.

Concernant les valeurs de référence en population générale, la tranche d'âge retenue est celle des plus de 20 ans dans l'étude NHANES. Les valeurs retenues pour les travailleurs ne seront pas exploitées, car elles sont destinées à la protection des travailleurs, et non à celle de la population générale et qu'elles ne sont pas établies pour protéger de tout effet indésirable, mais pour identifier un seuil d'effets intolérables.

Cf. Repère toxicologique et Valeur de référence en population générale en Annexe, page 6

2.2.2. Nickel

Un état des lieux toxicologiques a été dressé par l'expert en charge du métal. Pour se mettre dans le cas le plus sécuritaire, les valeurs de l'ICH Q3D ont été retenues pour le nickel pour la voie orale en écartant la voie parentérale. Les effets critiques du nickel retenus par l'ICH Q3D ne sont pas les effets cancérogènes, mais des effets à seuil de dose (en l'occurrence, la diminution de prise de poids). Concernant les valeurs de référence en population générale, la tranche d'âge retenue est celle des 18-74 ans dans l'étude ENNS.

Cf. Repère toxicologique et Valeur de référence en population générale en Annexe, page 7

2.2.3. Cobalt

Un état des lieux toxicologiques a été dressé par l'expert en charge du métal. Il a été décidé de rajouter les valeurs de l'ICH Q3D qui ont été finalement retenues pour se mettre dans le pire cas. Les effets critiques du nickel retenus par l'ICH Q3D ne sont pas les effets cancérogènes, mais des effets à seuil de dose (en l'occurrence, le risque de polycythémie).

Concernant les valeurs de référence en population générale, la problématique homme/femme/âge a été discuté par les experts. Compte tenu de ces différences homme/femme, il a été décidé de retenir les valeurs par sexe pour éviter de sous ou surévaluer les données d'exposition. La tranche d'âge retenue est celle des 18-74 ans dans l'étude ENNS. Pour la poursuite de ces travaux en dehors du CSST, il serait utile de disposer de nouvelles données ou d'études complémentaires. Il a été demandé si des données épidémiologiques pour les porteurs de prothèses étaient disponibles ; à ce jour l'ANSM ne possède pas ce type de données.

2.2.4. Chrome

Un état des lieux toxicologiques a été dressé, il a été décidé de se focaliser sur le chrome VI et une discussion a été menée sur le choix des effets avec seuil ou sans seuil. C'est la valeur la plus basse pour les effets à seuil qui a été retenue. Concernant les valeurs d'exposition, la valeur de référence de l'ANSES pour les travailleurs exposés au chrome hexavalent (1,8µg/g de créatinine, correspondant à une exposition à 1 µg/m³), ainsi que les valeurs de référence établies en population générale, dans l'étude ENNS seront à prendre en compte.

Cf. Repère toxicologique et Valeur de référence en population générale en Annexe, page 10

Les effets cancérigènes des métaux d'intérêt n'ont pas été retenus comme des effets critiques pertinents pour l'identification de valeurs de référence pour la protection des porteurs de dispositifs médicaux intracorporels métalliques, des effets sur la santé associés au passage systémique des métaux. En effet, les effets cancérigènes du chrome hexavalent, du cobalt et du nickel semblent, en l'état actuel des connaissances, être seulement locaux (au niveau des zones de contact). Les aspects de toxicité locale (cancérigène) de ces métaux devront être intégrés dans les recommandations.

2.3. Déroulement de l'arbre décisionnel par métal : cas / absence de VTR externe

Pour chaque métal, un repère toxicologique a été déterminé. Par conséquent, la problématique de la modélisation PBPK a directement été abordée en suivant l'arbre décisionnel. La modélisation PBPK étant indispensable pour la poursuite des travaux, cette orientation de l'arbre décisionnel « absence de VTR externe » n'a pas été poursuivie, à ce stade.

En outre, le choix d'un facteur arbitraire à partir des données de la population générale est considéré comme risqué.

Les experts ont conclu qu'il faudrait établir une surveillance gradée plutôt qu'un seuil. Les discussions se sont alors orientées vers les recommandations. Des questionnements ont été formulés sur quels effets on devait se pencher et le moment où on doit associer une recherche d'effet précoce.

2.4. Recommandations

Les discussions ont soulevé ces questions :

- A qui sont destinées ces recommandations ? Chirurgiens, médecins généralistes, spécialistes
- Sous quel format de diffusion ? Brochure patient (seuil d'alerte / à partir de quand il faut s'inquiéter)

Ces échanges ont permis de distinguer deux approches possibles qui ne sont pas antinomiques et pourront coexister :

a) Information des généralistes sur les porteurs de prothèses sous forme lettre d'information.

Il a été soulevé que les patients qui sont examinés à ce jour sont des patients implantés qui ont une intolérance et qui font déjà l'objet de surveillance, du fait de déclaration des fabricants.

b) Surveillance des porteurs de prothèse avec une notion de seuil d'alerte.

Néanmoins, l'utilisation de ces seuils et leur risque ont été discutés entre les experts. Les effets précoces et sur un suivi analytique plus resserré ont été abordés. Au final, une approche gradée a été proposée (cf. § 2.6).

Enfin, il a été demandé aux experts d'apporter par écrit leurs commentaires pour ces projets de recommandations.

2.5. Présentation modélisation PBPK / Ineris et Déroulement de l'arbre décisionnel par métal : cas / VTR externe définie

Une présentation sur la modélisation PBPK a été faite par Mme Céline BROCHOT, responsable de l'Unité Modèles pour l'écotoxicologie et la toxicologie à l'INERIS. Les experts l'ont interrogée sur la possibilité de modéliser les données des valeurs des repères toxicologiques validées en séance.

La question de la spéciation des métaux a été abordée. Il reste nécessaire de faire une recherche bibliographique pour valider le modèle le plus pertinent.

Après cette discussion, il a été convenu avec les experts de demander une modélisation avec les modèles les plus pertinents soit à l'INERIS, ou à l'ANSES ou à l'EHESP en fonction de leur disponibilité.

Concernant les VTR, les formes les plus facilement absorbées sont prises en compte, à l'exception des oxydes : les sels solubles pour le cobalt et le nickel, le chrome VI, et pour le tungstène ce dont nous disposons.

Les concentrations issues de la modélisation devront être exprimées, par ordre de préférence (les 3 si possible) :

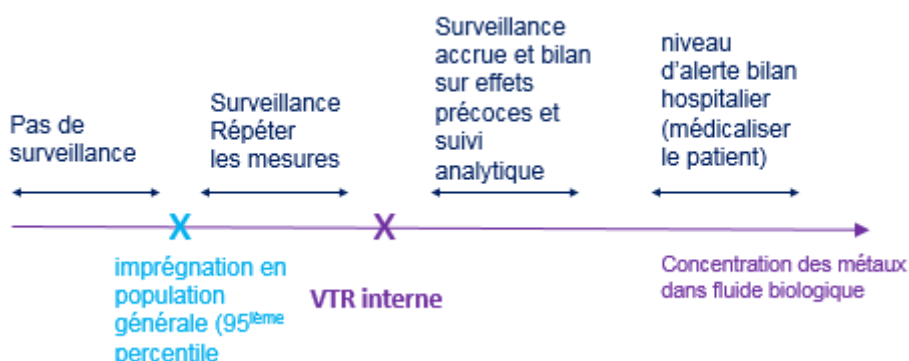
- en concentration urinaire ajustée sur la concentration de créatinine ;
- en concentration sérique ;
- en concentration dans le sang total.

Il existe un risque que la valeur modélisée soit supérieure à la valeur d'imprégnation de la population du fait de choix sécuritaires. Il a été décidé que des réunions avec des groupes d'experts seront organisées afin de discuter des valeurs modélisées.

2.6. Orientation du travail pour finaliser les recommandations

Les experts ont alerté le groupe sur le risque d'interprétation de telles valeurs. Aussi, il a été décidé de formaliser des niveaux pour une surveillance gradée.

La notion de seuil d'alerte a été déclinée selon 4 niveaux :



L'objectif est bien de déterminer à partir de quel seuil il faut se poser des questions. Cette évaluation du Bénéfice/Risque sera par ailleurs, à réaliser au cas par cas.

3. Conclusion du CSST

Les experts du CSST ont rédigé des fiches de synthèse toxicologique sur les quatre métaux sélectionnés sur la base d'une liste de métaux proposée à l'étude par l'ANSM : chrome, cobalt, nickel et tungstène.

Ainsi, pour chaque métal, une valeur toxicologique de référence (VTR), ainsi qu'une valeur de référence en population générale ont été identifiées.

Les VTR sélectionnées correspondant à des expositions externes par voie orale, les experts ont considéré qu'une étape supplémentaire de modélisation PBPK était nécessaire pour pouvoir produire des équivalents biométaboliques (EB) à partir des VTR identifiées et in fine, pouvoir comparer les concentrations mesurées dans les liquides biologiques des patients porteurs de dispositifs médicaux métalliques intra-corporels à ces EB et aux valeurs de référence en population générale.

Le groupe d'experts du CSST ne disposant pas de cette compétence, il recommande de sous-traiter cette modélisation à une structure compétente dans le domaine de la modélisation PBPK. L'objectif de cette modélisation sera de convertir les valeurs des repères toxicologiques exprimées en mg/kg chez l'animal en valeurs exprimées en concentration urinaire ajustée sur la concentration de créatinine ou en concentration sérique ou en concentration dans le sang total, pour chaque métal. Le groupe d'experts du CSST a proposé des modèles issus de l'ATSDR mais, le choix le plus pertinent sera fait par l'entité en charge de la modélisation, selon les exigences inhérentes à la modélisation.

Deux nouvelles étapes sont donc à programmer, selon un autre format, suite à ce CSST :

- La première étape sera la modélisation PBPK dont les résultats devront être discutés. Si ces données sont pertinentes, elles pourront servir à établir des recommandations.
- La seconde étape sera la rédaction de recommandations avec deux objectifs :
 - le premier étant d'informer les professionnels de santé (patient porteur ou non d'un DMI, type de pathologie et lien éventuel entre les deux)
 - le second étant de proposer un suivi patient en fonction de différents paramètres dont des dosages appropriés chez les patients.

4. Tour de table

La durée réglementaire de ce CSST est venue à échéance le 4 mars 2017. Un autre format de travail devra être trouvé pour la finalisation des livrables de ce CSST : validation de la modélisation des données, recommandation finale. Un autre CSST a été évoqué ou des groupes de travail ponctuels sous forme de réunion téléphonique. D'autres pistes pourront être proposées.

Pas d'autres commentaires.

Fin du CSST93201603 : 16h07

Annexe

TUNGSTENE

Repère toxicologique	Espèce chimique	source		espèce	voie	BMDL10	Facteur d'incertitude	Effet critique	Etude de référence	autres réf. / remarque
93 µg/kg/j	tungstate de sodium	Littérature pas de valeurs proposées par organisme national ou international	RfD	rats	oral	BMDL10 = 93 mg/kg/j	1000	Prolongement de la gestation des rattes	McInturf, S.M., Bekkedal, M.Y.-V., Wilfong, E., Arfsten, D., Gunasekar, P.G., and Chapman, G.D. (2008). Neurobehavioral effects of sodium tungstate exposure on rats and their progeny. Neurotoxicol. Teratol. 30, 455–461.	Schell JD, Pardus MJ. Preliminary risk-based concentrations for tungsten in soil and drinking water. Land Contam Reclam 2009 ; 17 : 179-188
soit 93 µg/kg/j comme valeur de référence										

modélisation PBPK
xx ng/g de créatinine urinaire
xx ng/ml de sérum
xx ng/ml de sang total

Valeur de référence en population générale	source	
400 ng/g de créatinine	95ème percentile	Etude Nhanes
période 2009-2011 / réf. : CDC. Fourth national report on human exposure to environmental chemicals. Updated Tables, January 2017 https://www.cdc.gov/exposurereport/		
soit 400 ng/g de créatinine comme valeur de référence		

Nicke

Repère toxicologique	Espèce chimique	source		espèce	voie	LOAEL	Facteur d'incertitude	Effet critique	Etude de référence	autres réf. / remarque
4,4 µg/kg/j	sulfate hexahydrate	ICH Q3D guideline	PDE	rat	Oral	LOAEL = 10 mg/kg/j du sulfate hexahydraté, soit 2,2 mg Ni /kg/j	500	Diminution de la prise de poids	Heim KE, Bates HK, Rush RE, Oller AR. Oral carcinogenicity study with nickel sulphate hexahydrate in Fischer 344 rats. Toxicol Sci 2007;224:126-37.	/
soit 4,4 µg/kg/j comme valeur de référence										

modélisation PBPK
xx µg/g de créatinine urinaire
xx µg/ml de sérum
xx µg/ml de sang total

Valeur de référence en population générale	source		
3,77 µg/g de créatinine	95ème percentile	Etude ENNS	<i>période 2006-2007 / réf. : Fréry, N., Saoudi, A., Garnier, R., Zeghnoun, A., & Falq, G. (2011). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 201158.</i>
4 µg/g de créatinine	95ème percentile	Etude Santé Canada	<i>période 2009-2011 / réf. : Santé-Canada. (2013). Deuxième rapport sur la biosurveillance humaine des substances chimique de l'environnement au Canada. Ottawa, Santé-Canada.: 1-446.</i>
soit 4 µg/g de créatinine comme valeur de référence			

COBALT

Repère toxicologique	Espèce chimique	source		espèce	voie	LOAEL	Facteur d'incertitude	Effet critique	Etude de référence	autres réf. / remarque
1 µg/kg /jour	Chlorure de cobalt	ICH Q3D guideline	PDE	Homme	oral	LOAEL = 1 mg/kg	1000	polycythémie	<u>référence au WHO et ATSDR</u> : Davis, J.E., and Fields, J.P. (1958). Experimental production of polycythemia in humans by administration of cobalt chloride. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine 99, 493-495.	WHO. Cobalt and inorganic cobalt compounds. Concise International Chemical Assessment Document. Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC). World Health Organization. 2006;69. ATSDR. Toxicological profile for cobalt. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. 2004.
1,6 µg/kg /jour	Chlorure de cobalt	Efsa		Homme	oral	LOAEL = 1 mg/kg	600	polycythémie	Davis, J.E., and Fields, J.P. (1958). Experimental production of polycythemia in humans by administration of cobalt chloride. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine	/

									99, 493-495.	
1,4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$	cobalt	RIVM	TDI	Homme	oral	LOAEL = 0,04 mg/kg	30	cardiomyopathie	RIVM report 711701 25. (2001) Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels.	consommation moyenne estimée de buveurs de bière avec cardiomyopathie
soit 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jour}$ comme valeur de référence										

modélisation PBPK
xx $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine urinaire
xx $\mu\text{g}/\text{ml}$ de sérum
xx $\mu\text{g}/\text{ml}$ de sang total

Valeur de référence en population générale	source	
1,13 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine	95ème percentile	Etude ENNS
0,57 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine Homme	95ème percentile	Etude ENNS
1,45 $\mu\text{g}/\text{g}$ de créatinine Femme	95ème percentile	Etude ENNS
garder ces 3 valeurs comme valeur de référence		

période 2006-2007 / réf. : Fréry, N., Saoudi, A., Garnier, R., Zeghnoun, A., & Falq, G. (2011). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 201158.

**CHROME
VI**

Repère toxicologique	Espèce chimique	source		espèce	voie	BMDL10	Facteur d'incertitude	Effet critique	Etude de référence	autres réf. / remarque
0,9 µg/kg /jour	sodium dichromate dihydrate	ATSDR	MRL exposition chronique (> 1 an)	souris	oral	BMDL10 = 0.09 mg/chrome(VI)/kg/day	100	Effets gastrointestinaux : hyperplasie diffuse de l'épithélium duodénal chez les souris femelles.	NTP 2008	2-year drinking water study
soit 0,9 µg/kg/j comme valeur de référence										

modélisation PBPK
xx µg/g de créatinine urinaire
xx µg/ml de sérum
xx µg/ml de sang total

Valeur de référence en population générale	source		
0,54 µg/g de créatinine	95ème percentile	Etude ENNS	période 2006-2007 / réf. : Fréry, N., Saoudi, A., Garnier, R., Zeghnoun, A., & Falq, G. (2011). Exposition de la population française aux substances chimiques de l'environnement. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 201158.
soit 0,54 µg/g de créatinine comme valeur de référence			