

CSST932015013

26/11/2015

Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques

Dispositifs médicaux d'orthopédie et autres chirurgies

Personne en charge : Mme HEULS

CSST Toxicité des particules métalliques libérées par les dispositifs médicaux implantables–CSST93201501

Séance du 21/09/2015 de 10h à 13h en salle A011

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé
M. Jean-Claude ALVAREZ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 type="checkbox"/>	<input checked="" 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 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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 Virginie DI BETTA	Chef de pôle dispositifs médicaux d'orthopédie et autres chirurgies	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Nathalie HECQUET	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	Définition des objectifs du comité	Pour adoption	Non	Non
2.2	Définition du périmètre de travail	Pour adoption	Non	Non
2.3	Définition des modalités de travail	Pour adoption	Non	Non
2.4	Planning des actions à mener	Pour discussion		
3.	Tour de Table			

Début du CSST93201501 : 10H20

1. Adoption de l'ordre du jour

Ordre du jour adopté.

2. Dossiers thématiques

2.1 Définition des objectifs du comité

Présentation de la problématique

La libération de particules métalliques (chrome, cobalt) à partir de prothèses de hanche métal/métal a fait l'objet de précédents travaux menés en 2008 par l'Afssaps. Depuis, le fabricant DePuy a procédé à un retrait des prothèses de hanche ASR en 2010 en raison d'une fréquence élevée de réactions indésirables pouvant être liées aux débris d'usure métallique et a accompagné ce retrait du marché par des recommandations de suivi pour les patients implantés.

Par ailleurs, la Commission Européenne a sollicité l'opinion du SCENIHR (comité scientifique des risques sanitaires émergents et nouveaux) sur la sécurité des prothèses de hanche métal/métal.

Les données du PMSI de 2012 indiquent que 135 400 prothèses totales de hanche ont été posées en France. Par ailleurs, les données d'une cohorte de patients implantés par une prothèse de hanche montrent que 4,4% des prothèses posées entre 1^{er} avril 2010 et le 31 décembre 2011 présentaient un couple de frottement métal/métal

En décembre 2014, l'ANSM en collaboration avec la SOFCOT (société française de chirurgie orthopédique et traumatologique) a mis à jour ses recommandations pour les porteurs de prothèses de hanche métal/métal en indiquant que les modalités de suivi devraient être affinées en fonction des connaissances de la toxicité systémique des particules métalliques.

En effet, selon l'ANSM, les risques locaux liés à la libération des particules métalliques sont identifiés et caractérisés dans le rapport du SCENIHR mais une évaluation reste à mener sur les risques systémiques.

Ainsi, l'attention de l'ANSM se porte sur les risques systémiques liés à la libération des particules métalliques des prothèses de hanche mais aussi des implants en général et la prise en charge des patients porteurs d'implants métalliques en relation avec ces risques.

Le CSST est sollicité sur l'identification des risques systémiques (effets sur la santé) liés à la libération des particules métalliques des implants et la prise en charge des patients porteurs d'implants métalliques (nécessité d'une reprise en fonction des résultats biologiques)

La partie du travail sur le suivi des patients pourra être menée en collaboration avec des experts externes du CSST et notamment des chirurgiens orthopédistes. A ce stade, il n'est pas possible d'évaluer si, à partir des résultats biologiques seuls, il sera possible d'émettre des recommandations sur l'éventuelle explantation d'un implant.

Il est abordé la différence entre le suivi chirurgical (évaluation de signes biologiques et cliniques en rapport avec la performance et la tolérance locale d'une prothèse visant à établir le besoin, le cas échéant, d'une reprise de prothèse) et le suivi d'une intoxication chronique liée au métal (suivi des effets toxiques systémiques dont les effets immunologiques).

Il est décidé de limiter les travaux au suivi toxicologique y compris les réactions immuno-allergiques ou de sensibilisation aux métaux éventuellement relargués.

La réaction « immuno-allergique » devrait être considérée comme une réaction systémique.

Question posée n°1	Etes-vous d'accord pour limiter le travail du CSST au risque systémique lié à la libération de particules métalliques des implants	
Votes		
	Nombre de votants sur nombre global	7
	Nombre d'avis favorables	7
	Nombre d'avis défavorables	0
	Nombre d'abstention	0

2.1 Définition du périmètre de travail du comité

Présentation de la problématique (choix des métaux)

Les implants métalliques peuvent être composés de différents métaux ou d'alliages de composition variable. Les métaux habituellement cités sont : le chrome, le cobalt, le titane, le nickel, le molybdène et le tungstène.

D'autres métaux à des concentrations moindres entrent également dans la composition des implants tels que l'aluminium, le manganèse, le fer, le cuivre.

Dans la définition des implants, il est exclu les amalgames dentaires composés de mercure. Par ailleurs, un travail spécifique a déjà été mené sur le sujet et des recommandations émises en décembre 2014. D'autres dispositifs médicaux utilisés dans la sphère orale (appareils orthodontiques, couronnes) sont également exclus de la définition des implants.

Le choix des métaux à étudier doit prendre en compte la composition des implants mis sur le marché (prothèses orthopédiques, matériel d'ostéosynthèse...).

L'aluminium fait l'objet de nombreuses communications auprès du public (publications, reportages télévisés) et suscite également des questions de la part des professionnels de santé aux centres antipoison. L'ANSM indique que la toxicité de ce métal est intégrée dans un programme d'évaluation de la sécurité d'emploi des substances entrant dans la composition des produits de santé.

Les concentrations en manganèse, fer et cuivre dans les implants sont faibles et ne sont donc pas considérées comme entrant dans les travaux du CSST à ce jour.

Les destinataires des travaux du CSST sont les professionnels de santé, en contact avec des patients, qui considèrent que leurs symptômes (fatigue, fibromyalgies...) peuvent être liés à leur implant (médecins généralistes, praticiens des urgences, toxicologues, internistes, chirurgiens orthopédistes...).

Il a été décidé que les travaux du CSST ne porteraient que sur les 6 métaux suivants : chrome, cobalt, titane, nickel, molybdène et tungstène. Par ailleurs, les implants de la sphère orale ne feront pas l'objet de travaux.

Les travaux sur chaque métal s'effectueront en parallèle de façon à élaborer le document de synthèse métal par métal et qui pourra ainsi être repris dans un document de synthèse général.

2.3 Définition des modalités de travail du CSST

Présentation de la problématique (particules métalliques à évaluer)

Lors du phénomène de corrosion ou d'usure, les implants métalliques libèrent des particules métalliques de différentes granulométries (macroscopiques, particules solubles, nanoparticules...) et de différentes natures (ions métalliques, formes oxydées, sels, composés organométalliques...).

La caractérisation de l'ensemble des particules métalliques libérées par les implants n'est pas établie à ce jour. Cette problématique de caractérisation physico-chimique des particules est spécifique aux implants et notamment ceux situés dans le domaine articulaire. Le problème particulier qui se pose est que les implants ne sont pas des métaux purs mais des alliages présentant des compositions différentes.

A ce jour, il n'a pas été mis en évidence de paramètres spécifiques permettant de comprendre les phénomènes conduisant à la libération de particules métalliques chez un patient implanté et pas chez un autre.

Dans ces conditions, et en l'état des connaissances actuelles, il a été décidé que la caractérisation des particules métalliques libérées n'est pas un préalable nécessaire pour accomplir les objectifs du CSST.

Présentation de la problématique (identification des risques systémiques des métaux)

Les risques/dangers sur la santé liés à l'exposition aux métaux étudiés sont disponibles dans la population générale ou dans le suivi dans le cadre d'une exposition professionnelle. Ainsi, dans les documents de type ICH sont disponibles les valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour chaque substance.

Il a été décidé d'utiliser les consensus français et internationaux pour la population générale ou des travailleurs exposés afin de définir les VTR et les dangers associés pour la santé des patients implantés. Par ailleurs, un travail devra être réalisé afin d'extrapoler les données des monographies issues d'exposition pulmonaire, orale ou autre à des données pertinentes pour les patients implantés.

Il est à noter que les personnes porteuses d'implants peuvent également être exposées à d'autres sources métalliques (activité professionnelle, dispositifs médicaux situés dans la cavité buccale, alimentation...). Dans la mesure où une part importante de la population est également porteuse de dispositifs médicaux situés dans la cavité buccale et que les études populationnelles comportent des stratifications par âge, cette autre source d'exposition peut être considérée comme prise en compte pour l'établissement des VTR.

Par ailleurs, la Société de toxicologie clinique et la Société française de toxicologie analytique ont publié une mise au point scientifique sur les indications de l'administration des chélateurs en lien avec les intoxications par un métal.

Le dosage des métaux et autres éléments métalliques pourraient être pris en charge actuellement par l'Assurance maladie dans le cadre des actes innovants hors nomenclature.

Présentation de la problématique (recherche bibliographique dans le cadre des travaux du CSST)

L'ANSM a mené une recherche bibliographique préalable durant l'été 2015 dont les mots clefs et les stratégies de combinaison de ces mots clefs ont été transmis avec l'ordre du jour de la réunion. Deux analyses pour les métaux suivants : chrome/cobalt, nickel et tungstène ont été réalisées, d'une part sur les dosages biologiques et le suivi des patients et, d'autre part, sur la toxicologie. Cette recherche a été limitée à 2 ans et les titres des articles et/ou les abstracts ont montré que certains articles ne correspondent pas aux travaux du CSST (exemple : effets indésirables sur les appareils dentaires, résultats relatifs à la performance de stents coronariens).

Dans la mesure où les informations sur la toxicité (caractérisation des dangers) sont recueillies dans les consensus internationaux, la recherche bibliographique "conventionnelle" sera limitée aux effets indésirables des patients implantés en relation avec les taux des métaux dans un milieu biologique.

Il est à noter que d'une part, la disponibilité, la sensibilité et spécificité des dosages en éléments métalliques et, d'autre part, la classification des syndromes ont évolué depuis les premières poses d'implants orthopédiques. Aussi, les articles datant de plusieurs années peuvent ne pas contenir des informations exhaustives.

Aussi, pour couvrir une période importante, la recherche bibliographique portera sur 20 ans (articles sur des cas, observations d'effets toxiques après implantation de dispositifs médicaux) sur les métaux choisis à l'exception du tungstène pour lequel aucune limite de temps ne sera appliquée. En effet, seul une trentaine de cas d'intoxication/intolérance au tungstène ont fait l'objet d'une publication sur une période de plus de 25 ans.

Plusieurs recherches bibliographiques plus ciblées pourraient s'avérer nécessaires.

Il est décidé que les articles issus de cette recherche bibliographique seront analysés par les membres du CSST en fonction de leur domaine de compétence.

Il a été évoqué la possibilité de recourir au service d'un méthodologiste en essai clinique voire d'un épidémiologiste de l'ANSM en tant que besoin.

Par ailleurs, une étude épidémiologique va être lancée en janvier 2016 à l'ANSM sur les pathologies des patients de la cohorte déjà constituée des porteurs d'une prothèse totale de hanche (extraite des données de l'Assurance maladie) dans les années qui suivent leur implantation. Les premiers travaux épidémiologiques menés ont fait l'objet d'une publication dans JAMA Surgery (2015 Aug 19. doi: 10.1001/jamasurg.2015).

2.4 Planning des actions à mener

Présentation de la problématique (objets et planning des prochaines réunions)

L'ANSM souhaite que la note de synthèse issue des travaux du CSST soit approuvée en juin 2016. Afin d'aboutir à ce résultat, deux autres réunions intermédiaires pourront avoir lieu.

Comme précisé précédemment, le travail bibliographique pour chaque métal contient trois volets :

- caractérisation des dangers et valeur toxicologique de référence (en unité de dose par jour à traduire en équivalent biométrie),
- valeur de référence de surveillance dans les milieux biologiques (urinaires, sériques, cheveux...),
- dangers en relation avec la pose d'un implant.

Suite à l'envoi de la bibliographie, une répartition des articles entre les membres devra avoir lieu en fonction des domaines de compétences de chacun. A l'issue de l'analyse des articles, chaque membre rédigera une synthèse intermédiaire qui sera partagée entre les membres du comité lors de chaque réunion.

Il est décidé que la prochaine réunion aura lieu mi-janvier 2016 et aura pour thème les VTR et les risques systémiques.

La réunion suivante à programmer mi-mars 2016 aura pour thème les modalités de suivi des patients implantés.

Entre chaque réunion, les membres du CSST sont invités à partager leurs conclusions entre eux.

Les modalités pratiques pour la rédaction de la note de synthèse finale seront précisées lors de la prochaine réunion dans la mesure où l'ANSM réfléchit à une solution pour partager un document en toute sécurité.

L'approbation de la note de synthèse interviendra lors d'une réunion fin juin 2016.

3. Tour de table

Fin du CSST93201501 : 13H00