

Secrétariat des Commissions

Commission prévention des risques
liés à l'utilisation des catégories de
produits de santé

Compte-rendu de la séance numéro 2 du 23 mai 2013

Membres de la Commission présents :

Noël AMOUROUX
Joël ANCELLIN
Benyounes BELHANINI
Jean Louis BLACHE
Serge BOARINI
Yves CHANCERELLE
Didier CUGY
Vincent HARDIN
Christine IMBERT
Pierre KOUAM
Amédée MULLER
Alain Claude ROUDOT
Marie WELSCH

Membres de la Commission absents ou excusés :

Marion BERTHON
Armelle DEVELAY RAMBOURG
Catherine DUMARTIN

Secrétariat de la Commission (ANSM – Direction de la stratégie et des Affaires internationales – STRAT) :

David MORELLE, chef du pôle Coordination Conseil et Commissions (STRAT)
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire, secrétariat des commissions (STRAT)
Patricia ESTRELLA, gestionnaire, secrétariat des commissions (STRAT)
Hédia MIZOURI, gestionnaire, secrétariat des commissions (STRAT)
Magali RODDE, coordinatrice, secrétariat des commissions (STRAT)
Emilie NENOFF, coordinatrice, secrétariat des commissions (STRAT)

Jean-Baptiste BRUNET, Directeur de la Stratégie et des affaires internationales

Intervenants de l'ANSM :

Alexandre GUILLAUD, Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques
Nicolas THEVENET, Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques
Pascal DI DONATO, Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques
Marianne DESCHENES, Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques
Alexandra DANET, Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques
Cécile VAUGELADE, Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques
Bich-Hang PHAM, Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques

Audition sur le dossier relatif aux amalgames dentaires :

Geoffrey BEGON, association « Non au mercure dentaire »

Marie GROSMAN, association « Non au mercure dentaire »

André LEFRANC, association « Non au mercure dentaire »

Joël POUPON, expert externe

Ordre du jour réalisé

1	APPROBATION DU COMPTE-RENDU DE LA COMMISSION PREVENTION DU	
	25 AVRIL 2013 (AVIS).....	4
2	MODIFICATION DU REGLEMENT INTERIEUR DE LA COMMISSION : ARTICLE 14 –	
	CARACTERE CONFIDENTIEL DES INFORMATIONS ET TRANSPARENCE (AVIS).....	4
3	ANNONCE DES CONFLITS D’INTERETS (INFORMATION).....	5
4	CATEGORIES DE PRODUITS.....	5
4.1	Dispositifs médicaux	5
	Mise en œuvre du contrôle qualité en mammographie numérique (Information)	5
	Les amalgames dentaires : actualisation des données (Avis)	10

La séance est ouverte à 13 heures.

1 Approbation du compte-rendu de la commission prévention du 25 avril 2013 (Avis)

Serge BOARINI souhaite savoir si le compte-rendu est un verbatim ou un compte-rendu qui hiérarchise les thèmes et synthétise les échanges. Dans le premier cas, il aurait des remarques sur la construction des phrases.

David MORELLE indique qu'il ne s'agit pas d'un verbatim, dans la mesure où les propos de chacun ne sont pas repris in extenso, mais d'une synthèse, dans laquelle les idées importantes doivent être mentionnées ainsi que le cas échéant les opinions minoritaires. Une grande attention est apportée à l'absence d'erreur dans le compte-rendu. L'enregistrement audio est réécouté pour s'assurer que les propos sont exacts et bien attribués à leur auteur. L'ANSM souhaite que la synthèse soit relativement exhaustive et envisage de rester sur ce format. David MORELLE concède que les comptes-rendus doivent être remis plus tôt aux membres de la commission afin que ces derniers puissent apporter leurs observations en séance. Une approbation des comptes-rendus par email est également envisageable.

Le compte-rendu de la commission prévention du 25 avril 2013 est approuvé à la majorité des membres présents (8 voix pour et 2 abstentions)

2 Modification du règlement intérieur de la commission : article 14 – caractère confidentiel des informations et transparence (Avis)

David MORELLE indique que depuis l'adoption du règlement intérieur, une nouvelle loi relative à l'indépendance de l'expertise en matière de santé et d'environnement et à la protection des lanceurs d'alerte est parue le 16 avril 2013, qui a par conséquent été intégrée à l'article 14 du règlement intérieur. Cet article 14 s'intitule désormais « Transparence et caractère confidentiel de certaines informations ». Par ailleurs, il a semblé important à l'ANSM de changer la rédaction de cet article pour éviter toute confusion sur le sens de ce qui y est inscrit. Certaines dispositions apparaissaient insuffisamment explicites et pouvaient être mal comprises. Il ne s'agit évidemment pas d'empêcher les membres de la commission de s'exprimer mais de préciser que tant que les décisions ne sont pas prises par l'ANSM, les membres de la commission ont un devoir de réserve. Rien ne change sur le fond et seule la rédaction est désormais plus explicite. Cette version pourra toujours être amendée à l'avenir si elle ne donne pas entière satisfaction.

Didier CUGY souhaite savoir qui sont les autres participants mentionnés à l'alinéa suivant : « *restent couverts par le secret des délibérations, le sens du vote des autres participants, y compris après publication des comptes-rendus des réunions* ».

David MORELLE explique qu'un membre peut dire ce qu'il a voté mais n'a pas le droit de dévoiler le vote d'un autre membre de la commission.

Didier CUGY remarque que deux alternatives se présentent : en cas de vote à bulletin secret, le secret s'impose alors qu'en cas de vote à main levée, tout le monde saura le vote de chacun, sachant que la séance est filmée. Il en déduit que cet alinéa n'a pas de sens.

David MORELLE concède et s'engage à revenir vers la commission sur ce point. Il propose néanmoins aux membres de la commission d'adopter cette version de l'article 14 du règlement intérieur, sous réserve d'un éclaircissement concernant la remarque de Didier CUGY. En cas de changement, la commission sera appelée à revoter sur cet article 14.

La modification du règlement intérieur de la commission prévention : article 14, est adoptée à l'unanimité avec la réserve énoncée.

3 Annonce des conflits d'intérêts (Information)

David MORELLE indique qu'aucun conflit d'intérêt important n'a été identifié pour les sujets qui seront abordés au cours de cette séance.

Nicolas THEVENET et un évaluateur ANSM entrent en séance.

4 Catégories de produits

4.1 Dispositifs médicaux

Mise en œuvre du contrôle qualité en mammographie numérique (Information)

Nicolas THEVENET et un évaluateur ANSM présentent le sujet.

La mammographie

La mammographie est une radiographie des seins. Un tube radiogène émet un faisceau de rayons X qui va traverser le sein compressé de la patiente. L'image radiante est détectée au niveau d'un récepteur. Les installations de mammographie peuvent être classées en fonction du type de récepteur. La mammographie analogique correspond à une installation dont le récepteur est un couple écran-film argentique classique. La mammographie numérique comprend d'une part les installations qui permettent une numérisation indirecte de l'image radiante par le biais de récepteurs *computed radiography* (CR). Il existe deux types de CR, à savoir les CR à poudre (CRP – écrans de première génération) et les CR à aiguilles (CRA – écrans de deuxième génération). La mammographie numérique comprend d'autre part les installations dotées de récepteurs *digital radiography* (DR) qui permettent une numérisation directe de l'image mammographique.

Les installations de mammographie numérique sont utilisées, quel que soit leur type, dans le cadre du dépistage organisé du cancer du sein (DOCS), mais également dans le cadre du dépistage individuel et du diagnostic.

Le dépistage organisé du cancer du sein (DOCS)

Le DOCS a été généralisé à l'ensemble du territoire en 2004. A l'époque, seules les installations de type analogiques étaient utilisées. Début 2008, le DOCS a été ouvert à la mammographie numérique. Le DOCS concerne les femmes âgées de 50 à 74 ans qui sont appelées à subir un dépistage tous les deux ans. En 2012, 2,5 millions de femmes ont répondu à l'appel, soit 52,7 % de la population cible pour un objectif européen de 70 %. Chaque femme qui répond à l'appel du dépistage subit deux clichés différents sur chacun de ses seins. Ces clichés seront interprétés de façon indépendante par deux radiologues.

Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux : réglementation générale

Le contrôle de qualité des dispositifs médicaux a pour objectif de s'assurer du maintien des performances des dispositifs concernés. La directive Euratom 97/43 de radioprotection, qui introduit notamment l'obligation de contrôle de qualité, a été transposée en 2001 dans la réglementation française par le décret n° 2001-1154 du 5 décembre 2001 relatif à l'obligation de maintenance et au contrôle de qualité des dispositifs médicaux prévus à l'article L. 5212-1 du code de la santé publique.. L'arrêté du 3 mars 2003 fixe la liste des dispositifs soumis à l'obligation de contrôle de qualité. Par la suite, des décisions spécifiques à une modalité donnée ont été publiées. Par exemple concernant la mammographie, deux décisions ont été publiées : la première concerne la mammographie analogique, la deuxième, la mammographie numérique. Ces décisions précisent la nature des contrôles qui doivent être réalisés, leur périodicité, les critères d'acceptabilité et les recommandations en cas de constatation de non-conformité.

Réglementation du contrôle de qualité des dispositifs médicaux utilisés en mammographie numérique

Sont concernées les installations CR, qu'elles soient à poudre ou à aiguilles, ainsi que les installations DR. Toutes les installations numériques sont concernées, qu'elles soient ou non utilisées dans le cadre du DOCS. L'installation de mammographie numérique est composée d'une chaîne de différents dispositifs qui font l'objet du contrôle de qualité : le mammographe, le lecteur de plaques et les plaques, la console de diagnostic, le reprographe, le négatoscope et la salle de lecture.

Les tests du contrôle de qualité peuvent être classés en trois grandes catégories, à savoir les tests de qualité image, les tests dosimétriques, qui évaluent la quantité de rayonnement absorbée par le corps de la patiente, et les tests mécaniques.

Les contrôles de qualité interne sont réalisés par l'exploitant de l'installation ou par le biais d'une société non agréée par l'ANSM. Ces contrôles internes sont hebdomadaires ou quotidiens. A l'inverse, les contrôles externes, d'une périodicité semestrielle, sont réalisés par l'une des huit sociétés actuellement agréées par l'ANSM.

Certaines non-conformités peuvent être constatées. Sont distinguées :

- les non-conformités mineures qui permettent la poursuite de l'exploitation de l'installation ;
- les non-conformités mineures persistantes (si une non-conformité mineure est constatée lors de deux contrôles successifs) qui nécessitent un signalement à l'ANSM ;
- les non-conformités graves qui nécessitent l'arrêt immédiat de l'exploitation de l'installation, un signalement à l'ANSM et une notification de l'ANSM lors de la remise en conformité de l'installation.

Il existe une quarantaine de tests, notamment des tests de qualité image. Le test du seuil de visibilité du contraste a pour but d'évaluer la qualité globale des images mammographiques. Il s'appuie sur un fantôme appelé CDMAM et sur le logiciel d'analyse automatique des images Erica². Il s'agit d'obtenir seize images de ce fantôme qui sont ensuite analysées par le logiciel Erica². Ce logiciel permet ainsi de juger de la qualité des images conformément à la réglementation.

Pour comprendre l'utilité de la dernière décision de l'ANSM du 23 novembre 2012, il convient de revenir sur l'historique de la réglementation en la matière. En 2006 est entrée en vigueur une décision fixant les modalités du contrôle de qualité des installations de mammographie numérique. En 2008-2009, un taux de détection des cancers a été constatée inférieur aux systèmes analogiques avec les installations CRP. Il a par conséquent été décidé de renforcer les critères du contrôle de qualité en mammographie numérique. Une décision révisant celle de 2006 a été prise fin 2010 et est entrée en vigueur fin janvier 2011. Peu après, de nombreuses non-conformités graves ont été constatées, notamment sur les installations CRP, et des problèmes de non-reproductibilité des résultats au test du seuil de visibilité du contraste sont apparus. Ce problème a contraint l'ANSM à suspendre deux tests (le test du seuil de visibilité du contraste et le test du SDNR dont les résultats dépendent des résultats du premier test). Les modalités de 2006 de ces deux tests sont par conséquent revenues en vigueur. Plusieurs actions ont été menées pour améliorer la reproductibilité des résultats à ces tests, ce qui a permis de publier une nouvelle décision réintroduisant ces tests, entrée en vigueur le 15 avril 2013.

L'évolution de parc d'installations mammographiques en France montre une diminution importante du nombre d'installations de mammographie analogique et une croissance forte du nombre d'installations de mammographie numérique à partir de 2008, lorsque les installations de mammographie numérique ont été autorisées dans le cadre du DOCS.

La décision du 23 novembre 2012 : dernière décision en vigueur dans le domaine de contrôle qualité en mammographie numérique

Il a été demandé aux organismes de contrôles de faire certifier leurs fantômes CDMAM tandis qu'une nouvelle version d'Erica² a été mise à disposition. Ces deux mesures permettant d'améliorer la reproductibilité des résultats au test du seuil de visibilité du contraste ont rendu possible la publication de la décision du 23 novembre 2012. Un calendrier spécifique a été dédié aux installations CRP pour appliquer la décision du 23 novembre 2012. Du 15 avril au 15 août 2013, l'ensemble des CRP devra avoir été contrôlé. Après le 15 août, les installations n'ayant pas été contrôlées ne pourront plus être utilisées. Il est demandé aux exploitants d'installations CRP de transmettre à l'ANSM leur date prévisionnelle de contrôle pour permettre à l'Agence de gérer la planification de ces contrôles.

Afin de pallier à la problématique éventuelle de continuité du DOCS et de l'activité de mammographie en général, des dispositions ont été introduites. Ainsi, si une non-conformité grave au test du seuil de visibilité du contraste est constatée sur une installation CRP qui reste toutefois conforme à l'ancienne

règlementation, un nouveau contrôle peut être réalisé sous quinze jours. Si la non-conformité est à nouveau constatée quinze jours après, l'exploitant bénéficiera d'une dérogation de deux mois pour mettre en conformité son installation CRP.

Didier CUGY ne comprend pas la différence entre les systèmes à poudre et les systèmes à aiguilles. Il souhaite savoir si les difficultés techniques observées sont inhérentes à la technologie et si la poudre pose des problèmes par principe, auquel cas il faudrait peut-être envisager de changer toutes les installations utilisant cette technologie.

Nicolas THEVENET propose de répondre dans l'immédiat sur la partie technologie puis sur l'impact de la technologie vis-à-vis du contrôle à l'issue de la présentation.

En ce qui concerne les différences technologiques, un évaluateur ANSM explique que dans les plaques à poudres, les composants sont amorphes alors que dans les plaques à aiguilles, les composants sont structurés sous forme d'aiguilles, ce qui permet d'avoir une meilleure qualité d'image.

Nicolas THEVENET précise qu'il s'agit globalement du même mode de fonctionnement mais que la structure du capteur est légèrement différente selon les deux technologies.

Un évaluateur ANSM indique que le nombre de signalement de non-conformités graves relatives à des installations de mammographie numérique avait évolué de façon très importante dès l'entrée en vigueur de la décision de 2010.

Les technologies posant le plus de problèmes étant les technologies de CRP, l'ANSM a défini la composition du parc de mammographie par type d'installation à fin 2012. A cette date, il existait 665 installations CRP, soit environ 30 % du parc de mammographes en France.

L'ANSM a pris différentes mesures pour essayer de limiter les impacts potentiels attendus sur le DOCS. En ce qui concerne les outils de contrôles, l'Agence a tout d'abord vérifié les résultats de la nouvelle version d'Erica². Elle s'est ensuite assurée que les organismes de contrôle agréés par l'ANSM avaient bien acquis cette nouvelle version et que ces organismes avaient fait certifier les fantômes CDMAM utilisés pour la réalisation du test de visibilité du seuil de contraste. Par ailleurs, l'ANSM a interrogé les radiologues disposant d'une installation CRP. 65 % ont répondu à ce jour et ont soit planifié un contrôle, soit changé leur installation au profit d'une installation CRA ou DR. L'Agence a par la suite relancé les exploitants qui n'avaient pas répondu.

Chaque semaine, l'ANSM transmet à la DGS des informations concernant le taux de disponibilité du parc de mammographie par département et par région, à savoir la proportion d'installations toujours en utilisation par rapport à ce qui était disponible fin 2012. L'Agence a en outre communiqué autour de la décision de novembre 2012 par le biais d'un point d'information, d'une foire aux questions et d'un logigramme sur son site Internet. Elle a également envoyé des documents explicatifs de la décision aux exploitants de CRP, aux organismes de contrôles et aux fabricants. Enfin, l'ANSM a rencontré les radiologues pour connaître leur ressenti vis-à-vis de l'entrée en vigueur de cette décision.

Au 22 mai 2013, les premiers résultats de cette décision font état de 36 installations pour lesquelles un signalement de non-conformité grave a été reçu par l'Agence, dont 34 sur le seuil de visibilité du contraste, 33 sur la différence du signal rapporté au bruit et 1 en termes de dose glandulaire moyenne. Actuellement, 6 installations sont arrêtées, dont 1 CRP, 4 CRA et 1 DR. 30 installations CRP bénéficient d'une dérogation d'une durée de deux mois, qui leur permettra de procéder à des réglages ou de changer d'installation.

Joël ANCELIN demande à quel pourcentage des installations contrôlées correspondent les 30 installations CRP qui bénéficient actuellement d'une dérogation de deux mois.

Un évaluateur ANSM indique ne pas connaître à ce jour le nombre de contrôles réalisés. Il sera connu fin mai 2013 ce qui permettra de calculer le taux de non-conformité.

Nicolas THEVENET ajoute que les premiers éléments reçus par l'ANSM, bien que partiels, prévoient déjà une montée en charge entre juin et juillet 2013 du nombre de contrôles qui seront réalisés chez les exploitants. Il faut néanmoins tenir compte de la capacité des organismes de contrôle.

En réponse à la question de Didier CUGY, Nicolas THEVENET remarque que sur les six installations arrêtées, une fonctionne sur une technologie CRP, quatre sur une technologie CRA et une sur une technologie DR, ce qui laisse penser que lorsque le contrôle qualité est mis en œuvre, les non conformités ne touchent pas uniquement les technologies à poudre. Lorsqu'un appareil est arrêté, l'exploitant demande au fabricant de régler son installation, puis un contrôle est réalisé. Si les résultats sont positifs, l'installation peut à nouveau être exploitée. En revanche si les résultats sont négatifs, l'installation doit être définitivement arrêtée. Ce protocole permet d'avoir un niveau haut de qualité quelle que soit la technologie. Il n'existe rien d'inhérent à la technologie CRP qui la rende inopérante vis-à-vis du contrôle qualité puisque certaines installations CRP passent sans difficulté ce contrôle. Néanmoins, une proportion non-négligeable de ces installations était défectueuse lors de ce contrôle. L'ANSM souhaite ainsi amener l'ensemble du parc de mammographes au haut niveau de qualité exigé au travers de ce contrôle, quelle que soit la technologie.

Yves CHANCERELLE souhaite connaître la comparaison entre les tests réalisés sur les installations analogiques et les tests réalisés sur les installations numériques.

Nicolas THEVENET explique qu'il reste deux protocoles indépendants pour l'analogique et pour le numérique. Le contrôle qualité sur l'analogique reste opérationnel mais moins fréquent dans la mesure où le nombre d'installations de mammographie analogique a fortement chuté (14 % du parc total fin 2012). Il est difficile de comparer la valeur exacte qu'amènent les deux protocoles. Néanmoins, il est recherché que la qualité produite par les installations numériques ne soit pas inférieure à celle apportée par les installations analogiques ; elle ne peut qu'être égale ou supérieure.

Serge BOARINI souhaite savoir quelles sont les sanctions prévues en cas d'absence de deuxième contrôle passé le délai de deux mois après le signalement d'une non-conformité grave.

Nicolas THEVENET précise que la notion de non-conformité grave ne correspond pas à un risque vis-à-vis des patients mais à une non-conformité grave au protocole sur son secteur géographique. En cas de signalement de non-conformité grave, l'Agence écrit à l'exploitant pour lui demander d'arrêter l'exploitation de son installation. Cette information est également transmise aux centres de dépistage qui disposent de la liste exhaustive mise à jour des installations conformes au protocole. Par principe, si les résultats d'un examen de dépistage réalisé sur une installation *a priori* considérée comme non-conforme au protocole arrivent au centre de dépistage pour la deuxième lecture, le centre de dépistage demandera éventuellement à l'ARS d'aller inspecter l'exploitant.

Didier CUGY remarque que la non-conformité grave est inhérente à l'appareil acquis par l'exploitant. Il demande si des mesures d'accompagnement de l'exploitant sont envisagées, sur le plan fiscal ou autre, pour lui permettre de faire évoluer son appareil, sachant qu'il peut avoir investi il y a peu de temps sur son installation.

Nicolas THEVENET indique qu'il ne relève pas de la mission de l'Agence de prendre des mesures incitatives financières. Il est probable que des exploitants se retrouvent en situation complexe mais cette réalité existe quels que soient les contrôles qualité réalisés. Ce sujet a été abordé avec le ministère de la Santé. Les fabricants, avec lesquels l'ANSM a été en contact depuis de nombreuses années, ont été associés très tôt à l'élaboration de la décision de novembre 2012. Les exploitants, au travers de leurs organisations syndicales, ont également eu connaissance de cette décision très en amont. Découvrir que son installation CRP n'est pas conforme ne devrait pas constituer une surprise pour un exploitant à ce jour. Les dérogations doivent permettre aux exploitants concernés de remplacer leurs installations. Les industriels ont par ailleurs assuré qu'ils n'auraient aucune difficulté à renouveler les installations de mammographie sur trois ou quatre mois, grâce à leurs stocks et à la possibilité de relancer rapidement les systèmes de production.

Benyounes BELHANINI remarque qu'il existe une avancée technologique entre un CR et un DR dans la mesure où les paramètres d'efficacité d'un DR sont supérieurs au CR, notamment concernant le paramètre signal sur bruit.

Nicolas THEVENET explique que des évolutions technologiques sont observées pour tous les dispositifs médicaux, les nouveaux produits étant en général plus performants que les précédents. Différentes technologies peuvent ainsi cohabiter sur le marché à un moment donné. L'ANSM cherche à amener toutes les technologies à un haut niveau de qualité. Dans cet objectif, les critères retenus pour la France sont les plus élevés qui puissent être obtenus avec ce protocole. La technologie n'est

pas représentative de l'appareil en elle-même, c'est la chaîne complète des appareillages qui est testée.

Amédée MULLER souhaite savoir si les appareils jugés non-conformes en termes de qualité de l'image, quelle que soit leur technologie, pourraient faire courir aux patientes des risques, ce qui les rendrait non-conformes à cet égard (risques de radioactivité par exemple).

Nicolas THEVENET explique que deux types de risque peuvent être évoqués. En ce qui concerne l'utilisation de rayons X ionisants d'une part, l'application de directives européennes amène les exploitants à justifier un acte de radiologie et à l'optimiser au maximum en délivrant des doses toujours plus basses tout en maintenant un niveau de qualité optimal. Or le nouveau protocole fait encore baisser les doses avec un niveau de qualité plus élevé. Sur la notion de performance d'autre part, il faut distinguer les performances inhérentes aux technologies et la capacité en fin de chaîne à détecter des cancers. Il ressort de chiffres nationaux que certaines technologies entraîneraient une moindre détection de cancers de manière générale. Il faut néanmoins garder à l'esprit que les chiffres de détection des cancers résultent non seulement de la qualité de l'installation, de sa mise en œuvre mais également de l'analyse des résultats de l'examen en première lecture et en deuxième lecture. Or le protocole de contrôle qualité n'analyse que l'installation et ne préjuge par conséquent pas que le nombre de détection des cancers sera très grandement amélioré. Cette amélioration sera connue dans un an et demi ou deux ans lorsque toutes les données auront été collectées par les structures qui s'en occupent et restituées par l'INCA (Institut National du Cancer).

Serge BOARINI souhaite savoir s'il est possible d'inciter les exploitants à mettre leurs installations en conformité en demandant par exemple aux exploitants dont l'installation est conforme de le signaler à leurs patientes, ce qui conduirait les patientes à choisir par comparaison les exploitants dont l'installation est conforme.

Nicolas THEVENET indique que l'Agence n'a pas choisi cette stratégie consistant à demander aux radiologues de signaler par un affichage que leur installation est conforme. Par principe, toutes les installations sont conformes et les installations non-conformes sont arrêtées. Un tel affichage pourrait conduire les femmes à rechercher les « meilleures » technologies pour se faire dépister, ce qui constituerait un mauvais message dans la mesure où la technologie ne devrait pas guider le choix de l'installation. Nicolas THEVENET estime préférable de faire en sorte que ce protocole soit suivi. L'ANSM n'a pas reçu de signal relatif à des exploitants qui continueraient à utiliser leur installation évaluée en non-conformité grave. Les professionnels de santé sont généralement sérieux et acceptent le cas échéant que leur installation ne soit pas à la hauteur du niveau de qualité qui est prévu en France. Il faut garder à l'esprit que lorsque l'organisme de contrôle passe chez l'exploitant, il lui remet un bulletin d'analyse de conformité ou de non-conformité de son installation. Il est toujours possible pour les exploitants d'afficher ce rapport dans leur salle d'attente mais les patients sont généralement plutôt dans une relation de confiance avec leur médecin.

Yves CHANCERELLE ajoute que la patiente choisit rarement l'installation sur laquelle elle va se faire dépister. Elle consulte généralement son médecin, qui la redirige vers un radiologue avec lequel il a l'habitude de travailler. Certains patients retournent ensuite régulièrement au même cabinet de radiologie pour un suivi. Ceci explique par ailleurs que le nombre réel de mammographies soit plus important que le seul nombre de dépistages fourni dans le cadre du DOCS.

Nicolas THEVENET corrobore les propos d'Yves Chancerelle en ajoutant qu'il existe en dehors du dépistage non seulement le suivi des patientes à risque mais aussi des patientes qui prennent rendez-vous pour une mammographie de manière individuelle en passant par leur médecin. Ces dernières ne sont pas identifiées dans le DOCS mais font quand même du dépistage. Les chiffres du dépistage doivent être nuancés à la lumière de ces éléments.

Joël ANCELIN souhaite savoir si des faux diagnostics positifs ont été signalés.

Nicolas THEVENET indique, au travers des missions de l'ANSM, ne pas avoir connaissance d'un lien de causalité entre un type d'installation et la détection d'un faux positif ou d'un faux négatif. Les rapports publiés par l'INCA sur le dépistage des cancers du sein montrent l'efficacité de la deuxième lecture des résultats d'examen pour rattraper des faux négatifs ou positifs détectés en première lecture.

Sur le principe, Serge BOARINI estime problématique pour un professionnel de santé de détenir une information, en l'occurrence le fait qu'il se soit soumis au contrôle qualité de son installation, et de ne pas la communiquer auprès du public. Cette communication pourrait permettre d'inciter l'exploitant à se soumettre à ce contrôle.

Nicolas THEVENET précise que l'ensemble des mammographes numériques sont soumis au protocole. Un focus a toutefois été réalisé sur les mammographes à poudre dans la mesure où cette technologie a été identifiée comme étant certainement moins performante que les mammographes analogiques afin que les contrôles soient effectués le plus rapidement possible. En cas d'affichage d'informations, il faudrait préciser son contenu en termes de technologie ou de performance de l'installation et la lecture qui pourrait en être faite par les patients. Or si un patient refuse d'être dépisté sur un mammographe particulier, cela pourrait générer des difficultés en termes de parcours de soin notamment et s'avérer anxiogène pour le patient. L'important consiste à exiger un certain niveau de qualité de la part de tout type d'installation. Les installations qui seront arrêtées resteront d'ailleurs commercialisées partout en Europe à partir du moment où elles respectent le contrôle qualité du pays concerné. Cette information est toutefois connue par l'ANSM et délivrée dans les régions aux centres de dépistage du cancer du sein avec la capacité de prendre des mesures sur le terrain le cas échéant (inspections, fermetures d'installations).

Didier CUGY remarque que ce contrôle qualité, étant basé sur un dispositif d'étalonnage, pourrait permettre de classer les installations en fonction du niveau de précision de l'image qu'elles apportent au lieu d'indiquer seulement si la précision requise est atteinte ou non.

Yves CHANCERELLE explique que l'objectif du contrôle de qualité des installations de mammographie consiste non pas à étalonner les installations mais à placer un seuil de qualité de l'image en-dessous duquel les installations concernées doivent être arrêtées et remises en conformité.

Nicolas THEVENET ajoute que d'une manière générale, le contrôle de qualité s'étend sur la durée, avec pour but de vérifier que la performance d'une installation ne se dégrade pas. Pour les mammographes, ce contrôle comporte des seuils en-deçà desquels l'installation doit être arrêtée.

Benyounes BELHANINI estime que l'affichage selon lequel l'installation est conforme au contrôle qualité inciterait les exploitants à se soumettre à ce contrôle obligatoire.

Christine IMBERT indique que, pour les patients, l'affichage des résultats du contrôle peut en effet être anxiogène.

Didier CUGY suggère d'inciter les exploitants à afficher au moins la date du dernier contrôle qualité de leur installation.

Pierre KOUAM fait observer que si l'exploitant affiche que son installation a été jugée non-conforme au contrôle qualité, il ne pourra plus l'utiliser alors qu'un délai de deux mois lui est théoriquement laissé pour remettre son installation en conformité.

Nicolas THEVENET précise que le délai de deux mois constitue une mesure transitoire exceptionnelle pour les CRP qui disparaîtra après le mois d'octobre 2013. Cette dérogation a pour but de faire en sorte que l'élévation du niveau de qualité des installations ait le moins d'impact possible sur la continuité de l'offre de soins. Par ailleurs, l'ANSM n'est probablement pas en mesure d'exiger des radiologues qu'ils affichent la date du dernier contrôle de leur installation.

Nicolas THEVENET et un évaluateur ANSM quittent la séance.

Un évaluateur ANSM, Cécile VAUGELADE et Joël POUPON entrent en séance.

Les amalgames dentaires : actualisation des données (Avis)

David MORELLE précise qu'une présentation sera effectuée par l'Agence dans un premier temps puis un échange aura lieu en présence d'un expert, Joël POUPON. Des représentants de l'association «Non au mercure dentaire» seront ensuite auditionnés pour faire part de leurs remarques et répondre aux questions. La commission délibèrera après la sortie de séance de l'expert et des membres de l'association.

Un évaluateur ANSM indique que la question initiale portait sur le lien de causalité entre le mercure des amalgames dentaires et les pathologies observées. Plus précisément, il s'agissait de savoir si, depuis la publication en 2005 du rapport de l'Afssaps « Le mercure des amalgames dentaires », de nouvelles données scientifiques (études cliniques ou études épidémiologiques) étaient susceptibles de remettre en cause les conclusions et les recommandations de ce rapport. L'exposé qui suit présente la synthèse des travaux mis en œuvre pour répondre à cette question et sollicite l'avis de la commission sur les réponses apportées au regard de l'objectif initial.

Mise à jour de la bibliographie

En 1998, le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) a publié une première étude bibliographique sur la sécurité de l'emploi des amalgames dentaires, selon laquelle l'apport de mercure des amalgames dentaire n'était pas suffisant pour générer des pathologies doses dépendantes et il n'avait pas été rapporté jusqu'alors dans la littérature des effets toxiques systémiques imputables aux amalgames dentaires.

L'Afssaps a été sollicitée pour mettre à jour ces résultats et a publié un nouveau rapport en 2005, avec une mise à jour de la bibliographie scientifique sur la période 1997-2003 et la prise en compte des déclarations de matériovigilance. Ce rapport concluait à l'absence de lien établi entre la présence en bouche d'amalgames au mercure et les symptômes ou pathologies systémiques observés chez les porteurs de ces amalgames. Il proposait une série de recommandations de bon usage de l'amalgame, la mise en place du « réseau amalgames », un protocole multidisciplinaire dédié spécifiquement à la prise en charge des signalements de présomption d'intoxication au mercure liée aux amalgames.

En 2008, le SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) a publié un rapport sur les amalgames dentaires dont les conclusions étaient en cohérence avec celles du rapport de 2005.

La mise à jour actuelle de la bibliographie avait pour objectif de déterminer si certaines références bibliographiques publiées depuis 2007 pouvaient contenir des données susceptibles de modifier les conclusions et recommandations déjà émises en 2005. Une focalisation a été réalisée sur :

- les revues, études cliniques ou épidémiologiques concernant les effets systémiques et cherchant à établir un lien de causalité entre le mercure des amalgames dentaires et les symptômes ou maladies observées chez les porteurs de ce type de restaurations ;
- les études apportant des éléments nouveaux dans l'évaluation du risque ou de l'exposition au mercure pour les porteurs d'amalgames.

En termes de stratégie de recherche bibliographique et de sélection, trois bases de données ont été consultées, à savoir Medline, Embase et Pascal, entre janvier 2007 et mars 2012. Les mots clés utilisés pour extraire la littérature étaient les suivants : *dental amalgam*, *mercury*, *adverse effect*, *poisoning* et *toxicity*. Ont été incluses dans la recherche les études cliniques et épidémiologiques qui traitaient d'effets systémiques ou les études traitant de l'évaluation du risque ou de l'exposition au mercure des amalgames. Ont été écartées les études qui traitaient d'effets locaux (tatouages) ou de manifestations allergiques. La recherche par mots clés a permis de sélectionner 269 articles auxquels s'ajoutent 75 articles proposés par l'association « Non au mercure dentaire ». Après l'application des critères d'inclusion 54 articles ont été extraits, dont 2 sont issus de la liste de l'association « Non au mercure dentaire ».

Les effets ou thématiques abordés dans les 54 articles retenus sont les suivants :

- effets sur le rein ;
- troubles neurologiques (maladies neurodégénératives, troubles cognitifs et psychologiques, exposition fœtale et allaitement, développement du système nerveux et neuropsychologique chez l'enfant) ;
- stérilité – fécondité ;
- effets sur le système immunitaire ;
- susceptibilité génétique aux effets toxiques du mercure ;
- marqueurs de l'exposition au mercure ;
- autres effets, niveaux d'exposition de référence, synthèses bibliographiques sur les effets du mercure des amalgames.

Parmi ces articles, douze présentent des résultats et conclusions qui soutiennent l'existence d'un lien entre le mercure des amalgames et les pathologies concernées. L'ANSM s'est focalisée sur ces articles en utilisant la grille de lecture déjà utilisée en 2005 et en s'appuyant sur l'analyse d'experts.

Les douze études analysées portent sur :

- le lien avec Alzheimer, l'autisme, les troubles de l'audition ;
- l'impact sur l'ADN, les hormones de la thyroïde ;
- la susceptibilité génétique ;
- les porphyrines urinaires.

L'analyse de ces articles n'a révélé aucun élément nouveau susceptible de remettre en cause le rapport bénéfice/risque des amalgames dentaires. En effet, le niveau de preuve scientifique de ces articles s'est avéré faible selon la grille de lecture, certains présentant même des biais méthodologiques.

Réseau amalgames dentaires

Le groupe d'experts de 2005 avait élaboré un protocole de recueil de données cliniques et toxicologiques pour proposer un examen multidisciplinaire aux personnes qui présentent des troubles attribués à la présence d'amalgames dentaires. Le protocole est mis en œuvre par un réseau de référents présent sur l'ensemble du territoire (vingt centres environ), constitué d'un binôme odontologue-médecin expert en toxicologie ou pharmacovigilance. Les médecins appartiennent à un centre antipoison, de toxicovigilance ou pharmacovigilance et les odontologues à un service hospitalier. A la suite de ces examens, les référents médecins et odontologues rédigent une conclusion concertée sur le lien présumé entre le mercure des amalgames et les pathologies concernées. La conclusion est transmise au patient et à l'Agence (ainsi que les formulaires des examens médical et odontologique).

Depuis 2005, une cinquantaine de consultations a été comptabilisée par le biais de ce réseau. A ce jour, aucune information remontée à l'Agence n'impute les symptômes observés aux amalgames chez les patients qui ont été pris en charge par le réseau.

Enquête auprès des fabricants

L'enquête auprès des fabricants avait pour objectif de connaître l'utilisation actuelle de l'amalgame dans la pratique dentaire en France, ainsi que la place prise par ses alternatives. Le Comident, syndicat des métiers du secteur dentaire, ainsi que les fabricants présents en France, ont été interrogés. Il résulte de cette enquête que la vente de capsules pré-dosées d'amalgame a diminué de 38 % entre 2007 et 2011. En parallèle, l'utilisation des alternatives a augmenté sur la même période passant de +9 % à 91 % selon le conditionnement. Ce basculement dans la pratique tend à substituer l'amalgame par d'autres produits ou techniques. Le taux de restauration faite à l'amalgame est d'ailleurs passé de 52 % en 2003 à 25 % en 2011.

En conclusion, la mise à jour de la bibliographie ne fait apparaître aucun élément nouveau concernant un risque avéré pour la santé des patients porteurs d'amalgames dentaires. Les amalgames n'ont pas non plus été mis en cause dans l'analyse des signalements de présomption d'intoxication au mercure liée aux amalgames (réseau amalgames/protocole d'examen multidisciplinaire). Aussi, en l'absence d'élément nouveau concernant la sécurité pour les porteurs d'amalgames dentaires, les recommandations, émises en 2005, à respecter lors de l'utilisation des amalgames, demeurent inchangées. En pratique, l'usage de l'amalgame diminue au profit d'autres matériaux ou techniques.

Un évaluateur ANSM rappelle que l'objectif de l'étude était de répondre à la question suivante : « *parmi les nouvelles études cliniques ou épidémiologiques publiées depuis 2007, certaines mettent-elles en évidence un lien de causalité entre le mercure des amalgames dentaires et les pathologies observées ?* ». Un évaluateur ANSM demande par conséquent à la commission si le rapport présenté répond à la question posée et peut être publié dans sa version actuelle.

Serge BOARINI estime difficile de se positionner sur le travail d'autres experts.

Christine IMBERT trouve gênant que l'analyse de la bibliographie ne repose que sur les articles mettant en évidence un lien entre le mercure des amalgames dentaires et les pathologies citées, à travers d'études avec un score faible, et ne mentionne aucune étude démontrant qu'il n'existe aucun

lien et qui aurait pu présenter un score plus important. Elle aurait par ailleurs apprécié connaître le rang de ces articles dans la discipline en termes de facteurs d'impact.

Cécile VAUGELADE explique que le choix méthodologique a uniquement consisté à regarder les articles pouvant remettre en cause la conclusion du rapport de l'Afssaps de 2005 et qui, par conséquent, présentaient un lien entre le mercure dentaire et les pathologies citées.

Christine IMBERT estime que ce choix ne serait pas gênant si les articles démontrant l'absence de lien présentaient également un score faible. Or le score de ces articles n'est pas connu, ce qui peut laisser supposer que la pertinence de ces articles était peut-être plus grande que celle des articles retenus.

Cécile VAUGELADE précise que les articles démontrant l'absence de lien, s'ils avaient eu un score plus élevé, n'auraient fait que renforcer les conclusions de 2005.

Alain-Claude ROUDOT indique qu'en ayant travaillé sur le mercure dans l'alimentation, il ne s'est jamais posé la question de la relation entre le mercure et les pathologies observées. Il estime difficile d'évaluer le risque lié au mercure, composé chimique, sans avoir au préalable procédé à une analyse toxicologique permettant d'obtenir une VTR (valeur toxicologiques de référence) puis à une analyse d'exposition. Or les études d'exposition ont *a priori* été écartées de l'analyse. Une évaluation de risque ne peut selon lui pas être réalisée sans étude toxicologique et d'exposition. Quant à l'élimination des articles pour biais méthodologiques, Alain-Claude ROUDOT fait remarquer que toutes les publications présentent un défaut méthodologique plus ou moins important.

Noël AMOUROUX apprécie qu'ait été mentionnée l'étude sur le risque de projection de mercure lors de l'ablation des amalgames au mercure.

Didier CUGY rajoute qu'il aurait souhaité voir apparaître dans le rapport des éléments concernant le lien entre certaines pathologies et la quantité de mercure dégagée dans l'organisme. Il s'agit notamment des patients atteints de bruxisme, des enfants pouvant présenter une porosité dentaire ou de pathologies concernant des protéines qui contribuent à la détoxification.

Cécile VAUGELADE rappelle que ce rapport fait suite à plusieurs rapports (le rapport du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France de 1998, le rapport de l'Afssaps de 2005, le rapport européen du SCENIHR de 2008 qui est en cours de mise à jour) et porte sur un produit de santé actuellement utilisé. La question était de savoir s'il existait de nouvelles informations avec un niveau de preuve suffisant pour établir un lien entre le mercure des amalgames et les pathologies citées. Les études n'ont pas été « éliminées » mais ont été évaluées et considérées avec un niveau de preuve insuffisant pour affirmer l'existence d'un tel lien.

Joël POUPON précise que l'ANSM n'a pas rejeté les articles présentant un biais méthodologique, ceux-ci figurent toujours dans la liste des articles étudiés. Par ailleurs, l'ANSM a choisi d'exclure les articles portant uniquement sur le niveau d'exposition au mercure via les amalgames dentaires dans la mesure où ces taux d'exposition sont connus. Il est important de connaître le lien entre ces taux et d'éventuelles pathologies. Les cas particuliers, comme le bruxisme, n'ont pas été écartés non plus, néanmoins, aucune étude démontrant un risque spécifique pour ces populations n'a été retrouvée.

Alain-Claude ROUDOT indique que le résumé de la publication figurant à la page 14 du rapport doit être clarifié afin qu'il n'apparaisse plus que les valeurs mentionnées ne constituent pas une limite de toxicité.

Cécile VAUGELADE précise que des clarifications seront effectuées et notamment afin de mettre en exergue le fait que c'est le système de calcul proposé par l'auteur de l'article qui fait que les niveaux d'exposition de référence peuvent être dépassés.

Geoffrey BEGON, André LEFRANC et Marie GROSMAN, représentants de l'association « Non au mercure dentaire », entrent en séance.

André LEFRANC présente Marie Grosman, conseillère scientifique de l'association « Non au mercure dentaire », accréditée auprès de l'UNEP et de la Commission européenne pour les problèmes liés au mercure et vice-présidente Europe de l'Alliance mondiale pour une dentisterie sans mercure, et Geoffrey Begon, délégué général de l'association et accrédité auprès de la Commission européenne.

Il indique être lui-même accrédité auprès de la Commission européenne et auprès de l'UNEP. Marie Grosman a participé à toutes les négociations de l'INC (Intergovernmental Negotiating Committee on Mercury) concernant le mercure. Ni l'association ni ses membres n'ont de lien avec aucune industrie du monde médical. L'association est à l'origine de l'alerte sur le mercure dentaire en 1998 qui a conduit au rapport de 1998 et a fortement agi pour qu'un nouveau rapport soit proposé. André LEFRANC se dit inquiet du contenu du présent rapport qui ne semble pas montrer les progrès nécessaires.

Geoffrey BEGON estime que ce rapport ne remplit pas son rôle pour quatre raisons principales. Il est entaché de défauts déontologiques, il procède d'une méthodologie que l'association estime biaisée, il ne permet pas d'affirmer que les recommandations du rapport de 2005 restent valables et il ne fait pas le point sur les alternatives.

Sur les défauts déontologiques, le principe d'une procédure contradictoire et pluraliste n'est pas respecté. Plusieurs experts sollicités sont connus pour leur position en faveur des amalgames alors que l'association, qui porte la seule voix discordante, n'a pas été associée à l'élaboration du rapport. Les experts proposés par l'association et notamment André PICOT, n'ont pas été retenus, seules 2 études bibliographiques ont été retenues sur les 150 titres suggérés par l'association à l'ANSM. L'association ne souhaite pas que la mention de son nom dans le rapport puisse servir de caution pour transformer cette actualisation en expertise contradictoire. Elle demande que soit insérée dans ce rapport une phrase selon laquelle l'association dénonce une expertise non contradictoire qui ne s'appuie pas sur l'état actuel de la science et dont l'objectif évident est de blanchir l'amalgame. Sinon, l'association préférerait que son nom disparaisse du rapport. Par ailleurs, trois des experts sollicités sur cinq ont déjà contribué au rapport de 2005 tandis qu'un autre expert est l'un des principaux rédacteurs du rapport du CSHPF de 1998. Il était peu probable d'obtenir des conclusions différentes de ces différents rapports.

Marie GROSMAN estime que cette expertise ne reflète pas l'état des sciences actuelles. La méthodologie retenue dans l'élaboration de ce rapport semble écarter toute étude dérangeante. Dans un premier temps, l'ANSM a édicté des critères d'exclusion qui semblent injustifiables et qui réduisent la problématique. Sont exclues toutes les études expérimentales sur l'animal, les études in vitro et les études d'autopsie qui permettent d'avoir des données sur l'imprégnation corporelle, ainsi que, pour des raisons de biais méthodologiques, toutes les études trouvant un lien entre les amalgames et des pathologies, comme l'étude sur la perte d'audition. Cette étude a été invalidée en raison de l'absence de groupe témoin. Or il y a des témoins qui sont porteurs de composites uniquement. Il est également reproché à cette étude le fait que les mécanismes de toxicité ne sont pas précisés, or ceux-ci ont été bien établis dans d'autres études. Une revue récente fait le point sur le sujet et montre un lien bien établi entre l'exposition au mercure à faibles doses et la perte d'audition périphérique ou centrale. Ces critiques n'ont donc pas lieu d'être. L'association est par ailleurs inquiète de lire de la part de l'ANSM que les « experts estiment qu'il n'y a pas nécessairement de problème quand les valeurs de référence [d'exposition au mercure] sont dépassées ». Pourtant, de nombreux scientifiques trouvent les normes d'exposition au mercure trop laxistes. Il est établi et non contesté que l'amalgame dentaire est le principal contributeur de la charge mercurielle de l'organisme. Ceci est rappelé dans le rapport de l'autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) de 2012 ainsi que dans des rapports de l'OMS. C'est la première source d'exposition dans les pays développés, et particulièrement en France car les Français sont les plus exposés au mercure par les amalgames dentaire. Il y a quelques années, entre 14 et 17 tonnes par an ont été mises dans la bouche des Français, voire 25 tonnes par an au début des années 2000. Le mercure s'échappe des amalgames sous forme de vapeur et traverse très facilement la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire. Une fois dans le cerveau, le mercure est oxydé et piégé en raison de son affinité pour les groupements sulfhydryle et cause donc des dégâts très importants sur le cerveau notamment qui est son principal organe cible. Ce mercure, en traversant le placenta chez la femme enceinte, se retrouve dans le cordon ombilical, puis dans le foie et dans le cerveau du fœtus puis du nourrisson. Il se retrouve également dans le lait maternel ce qui augmente l'imprégnation corporelle du nourrisson. Or le poison n'est pas dû uniquement à la dose mais également à la période d'exposition au mercure. L'association considère que le rôle de l'ANSM consiste à se préoccuper du devenir du mercure dentaire. Or le choix qui a été fait consiste à l'inverse à occulter ce problème. Les relevés des niveaux de mercure dans une population et corrélation avec différentes sources font parti des critères d'exclusion. Par ailleurs, le relargage du mercure par les amalgames est démultiplié en cas de bruxisme, de blanchiment des dents, d'usage du téléphone portable. Le blanchiment des dents fait parti des critères d'exclusion. L'association s'intéresse aux effets d'une exposition chronique au mercure à de faibles doses et souhaiterait que l'ANSM ait le même objectif. A la lecture de nombreuses publications scientifiques, l'association estime qu'il existe

une grande variabilité interindividuelle quant aux capacités à éliminer ce mercure et à ses effets sur l'organisme. Une exposition chronique à de faibles doses est fortement soupçonnée de contribuer aux problèmes d'infertilité, de fausse couche puis, chez l'enfant, de malformations, d'affections neurologiques, de troubles psychomoteurs chez l'enfant et de sclérose en plaques. Une vaste étude épidémiologique de 2004, reprise dans le rapport de l'Afssaps de 2005, démontre une élévation du risque de sclérose en plaques de + 24 % par amalgame supplémentaire. L'association souhaiterait retrouver ce type de données dans l'actualisation du rapport. L'exposition à de faibles doses de mercure entraîne également des risques de maladie cardiovasculaire, de perturbation du système immunitaire (immunotoxicité) et de perturbation endocrinienne, notamment sur la thyroïde. Selon l'état actuel de la science, il n'existe pas de dose d'exposition au mercure qui soit sans danger. Les valeurs d'exposition sont critiquées pour leur laxisme (cf. étude de Richardson de 2010 et dernière étude de l'EFSA).

Troisièmement, ce rapport ne permet pas de confirmer celui de 2005 puisque son champ est plus restreint et qu'il ne revient pas sur les éléments scientifiquement inacceptables. Dans le rapport de l'Afssaps de 2005, il est écrit que selon les valeurs calculées par l'OMS en 1997, il faudrait environ 530 amalgames pour atteindre des concentrations de mercure urinaire de 30 µg/g de créatinine pour lesquelles un effet biologique a pu être observé. Or ce nombre de 530 amalgames provient d'un faux rapport de l'OMS correspondant en réalité à une opération de lobbying menée par la Fédération dentaire internationale menée en 1997. Cette Fédération a convoqué un groupe d'experts ad hoc dans les locaux de l'OMS afin de rédiger un rapport. Le chapitre sur la toxicité du mercure a été rédigé par deux dentistes, Mackert et Berglund, aux convictions pro-amalgames et qui se sont intéressés à une petite étude de deux chercheurs suédois, Engvist et Skare, de 1994 sur l'absorption du mercure dentaire menée sur seulement 41 personnes. Ces deux dentistes pro-amalgames ont déduit de cette étude qu'il fallait avoir au moins 530 surfaces d'amalgames pour trouver plus de 30 µg de mercure par gramme de créatinine urinaire. Le rapport du CSHPF de 1998 et notamment le professeur GARNIER en charge du chapitre sur la toxicité du mercure, s'est ensuite largement appuyé sur ce faux rapport de l'OMS et évoque ces 530 surfaces d'amalgames. Le groupe d'experts de l'Afssaps a lui aussi cité cette étude, en mentionnant 530 amalgames au lieu de 530 surfaces d'amalgames. Ce chiffre de 530 amalgames a été repris par les différents ministres de la Santé pour répondre aux inquiétudes des députés et il est rappelé régulièrement par les dentistes à leurs patients. L'association demande aux experts d'expliquer d'où vient ce chiffre de 530 amalgames.

Par ailleurs, ce rapport s'appuie sur l'indicateur des urines spontanées pour montrer l'absence d'intoxication au mercure dentaire alors que la pose d'amalgame dentaire entraîne surtout une accumulation du mercure dans le cerveau non reflétée par cet indicateur. Ensuite, l'association est choquée que le rapport ne rappelle pas le risque de transfert placentaire du mercure qui est pourtant bien établi.

Geoffrey BEGON remarque que ce rapport présente un motif de satisfaction en ce qu'il précise que le mercure dentaire est remplaçable dans tous les cas. L'association aurait toutefois souhaité être rassurée sur la nature de ces alternatives et sur leur performance. Ce rapport ne semble pas destiné à évaluer la toxicité du mercure dentaire mais à l'exonérer de tout soupçon de risque, tout en ouvrant la voie à son remplacement par des alternatives présentées comme naturelles. Pour savoir si les alternatives sont réellement non toxiques, il suffirait à l'ANSM de demander que ces dispositifs médicaux soient soumis à des tests de toxicité cellulaire au niveau européen dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché, ce qui est demandé par l'association depuis des années.

André LEFRANC précise que les informations qui ont été apportées sont toutes étayées par des publications qu'il est possible de transmettre à la commission. L'association mène ce travail scientifique depuis quinze ans.

Joël ANCELIN demande si l'association a un relais au niveau des autres états membres européens.

André LEFRANC répond que l'association a participé aux négociations à la Commission européenne et qu'elle est en relation avec d'autres associations, professionnels et chercheurs en Angleterre, en Suède, en Allemagne. L'Alliance mondiale pour une dentisterie sans mercure est par ailleurs représentée aussi bien aux Etats-Unis qu'au Pakistan, en Côte d'Ivoire, en Argentine.

Marie GROSMAN ajoute que cette Alliance comprend plusieurs dentistes défavorables au mercure. Certains pays ont ou vont d'ailleurs arrêter l'usage des amalgames au mercure, comme le Zimbabwe.

Les trois pays scandinaves l'ont arrêté également. La Suède a déremboursé l'amalgame au mercure depuis 1999. Ces décisions ne semblent pas poser de problème.

Serge BOARINI souhaite savoir si la commission doit se prononcer sur le bien-fondé de l'utilisation d'amalgames au mercure ou sur la qualité du rapport soumis par l'ANSM.

David MORELLE explique que la commission doit apprécier le rapport et l'amender le cas échéant.

Yves CHANCERELLE s'enquiert des préconisations de l'association pour les soins dentaires.

Marie GROSMAN rappelle que l'association demande depuis des années la mise en place de tests de toxicité cellulaire pour tous les matériaux dentaires. Il est choquant qu'il y ait simplement un test de métaux sans test de corrosion. Il est possible de se passer de l'amalgame dentaire dès le mois prochain en le déremboursant. Le ministère de la santé est d'accord pour arrêter l'amalgame dans un futur plus ou moins proche. Des alternatives existent comme des résines composites et les verres ionomères. Il existe des résines composites sans bisphénol A. Les ionomères peuvent être mélangés aux composites pour une meilleure longévité. L'association demande l'arrêt dans les meilleurs délais des amalgames et, en attendant, l'information des patients et l'usage de composants alternatifs.

André LEFRANC ajoute qu'il a rencontré le délégué de la Suède qui lui a précisé que le budget de son pays n'avait pas souffert du déremboursement des amalgames. Par ailleurs, il n'est pas question aujourd'hui de demander la dépose des amalgames dentaires dans la mesure où cette opération intoxiquerait certainement les patients avec des conséquences graves.

Marie GROSMAN précise que pour la sécurité sociale la cotation est la même pour le remboursement des amalgames et des composites. Pour le patient le prix est le même, c'est la marge du dentiste qui sera diminuée.

Didier CUGY souhaite savoir s'il existe des études de cumul de la fixation du mercure sur certaines zones préférentielles du système nerveux.

Marie GROSMAN indique que la concentration en mercure de la substance noire est plus élevée chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Au niveau des structures intimes du cerveau, plusieurs études in vitro démontrent les mécanismes de toxicité du mercure dans les neurones. Le mercure est notamment un poison violent pour la tubuline, le squelette interne des neurones. Des études d'autopsie démontrent par ailleurs une élévation de la concentration du mercure dans le cortex et dans l'hypophyse, y compris dans l'hypophyse de fœtus, chez les porteurs d'amalgames.

En réponse à Serge BOARINI, André LEFRANC confirme que selon l'association, la liste des douze articles sélectionnés pour le rapport ne reflète pas l'état de la science actuelle. L'association détient près de 1 000 articles sur le mercure au niveau global et avait soumis à l'ANSM une centaine d'articles sur le mercure dentaire. Or seul deux articles ont été retenus mais bannis pour preuves scientifiques faibles.

Marie GROSMAN ajoute que l'association juge le rapport du SCENIHR de 2008 comme malhonnête.

Didier CUGY remarque que les amalgames au mercure ont quand même constitué une avancée à l'époque, en l'absence de composites alternatifs. Il souhaite savoir si l'association a identifié des populations à risque qui seraient plus fragiles vis-à-vis de ces amalgames dentaires.

Marie GROSMAN indique que l'association prône simplement l'arrêt de l'utilisation du mercure, ce n'est pas si compliqué pour les obturations dentaires. Quant à la population à risque, les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer semblent génétiquement susceptibles à l'exposition au mercure.

André LEFRANC précise que les premiers plombages au mercure ont été posés en 1854 par des « charlatans » faisant concurrence aux dentistes qui posaient des amalgames en or, donc plus chers. A cette époque, il était difficile d'établir un lien entre les difficultés nerveuses et les amalgames dentaires au mercure. Ces amalgames devraient au moins suivre les procédures d'autorisation de mise sur le marché.

Jean-Louis BLACHE souhaite savoir ce que pense l'association de la possibilité de déclaration et d'analyse contradictoire de tous les cas cliniques suspects qui pourraient être amenés à la

connaissance publique. Cette procédure est en effet de nature rassurante dans la mesure où depuis 2005, aucun cas n'a été déclaré comme étant lié au mercure.

Marie GROSMAN remarque que ce protocole multidisciplinaire repose sur des questionnaires et sur des analyses de concentration de mercure dans l'urine et dans le sang. Ces indicateurs ne sont pas pertinents pour une personne intoxiquée au niveau du cerveau mais peu au niveau des urines ou du sang. Par ailleurs, plusieurs participants ayant subi des maltraitances dans ces protocoles multidisciplinaires, il semble difficile à l'association de conseiller aux personnes d'y participer. Par exemple, une personne s'est vue orientée vers un suivi psychologique quand elle a suggéré que ses troubles de santé pouvaient être liés à ses amalgames dentaires.

Geoffrey BEGON ajoute que malgré les signalements déposés par l'association auprès de l'ANSM en 2011, l'Agence continue de convoquer des personnes à ce protocole et déduit des résultats de ce protocole qu'il n'existe aucun lien entre les amalgames dentaires et les troubles de santé observés.

André LEFRANC indique qu'il s'agit de la première fois depuis très longtemps que l'association est écoutée et peut développer ses arguments. L'association regrette toutefois que la souffrance des personnes malades ne soit pas entendue. André LEFRANC regrette enfin que le Conseil de l'ordre des dentistes dise la science et soit considéré comme le référent scientifique dans ce domaine, au risque de bloquer toutes les avancées possibles.

Geoffrey BEGON, André LEFRANC et Marie GROSMAN quittent la séance.

Joël ANCELIN demande aux rédacteurs du rapport comment ils situent leurs travaux par rapport à l'observation d'absence de débat contradictoire.

Joël POUPON remarque que l'absence de débat contradictoire relève de la responsabilité de l'ANSM. Il conteste ensuite le fait que la majorité des membres du groupe d'experts étaient « pro-amalgames ». Ce groupe ne comprenait qu'un seul dentiste et personne n'était « pro-amalgame ». Par ailleurs, les matériaux composites ne sont pas nécessairement tous satisfaisants. L'association a présenté un savant mélange entre des éléments établis et d'autres moins établis, comme l'étude *in vitro* de toxicité du mercure sur la tubuline. Joël POUPON a pris note de la remarque sur le chiffre de 530 amalgames et s'engage à vérifier cette information.

Cécile VAUGELADE rappelle qu'il était question de savoir s'il existait des nouveautés par rapport à 2005. L'ANSM a développé la méthodologie et fait appel à certains experts pour réaliser une lecture critique des études retenues, à travers une grille de lecture. Aucun groupe de travail en tant que tel n'a été monté. La liste d'études fournie par l'association a été soumise aux mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que les autres articles collectés. Fin 2012, le projet de rapport a été transmis aux experts ayant procédé à une lecture critique des articles retenus, à deux experts supplémentaires pour relecture, au Comident, à des sociétés savantes de dentistes et à l'association « Non au mercure dentaire ». L'association a envoyé ses remarques à l'Agence en janvier 2013, remarques qui ont été étudiées. Elle souligne également que les pays d'Europe du nord ayant arrêté les amalgames l'ont fait dans un souci environnemental.

Jean-Louis BLACHE estime qu'il serait dommage que l'ANSM publie ce rapport qui ne montre aucune preuve d'avancée scientifique en faveur de la toxicité du mercure. Il rappelle que l'absence de preuve ne signifie pas l'absence de toxicité. Il ne faudrait pas que l'ANSM soit taxée d'être « pro-amalgame » et de ne pas écouter les plaintes des patients. Par ailleurs, il suggère de replacer le rapport dans la problématique plus large de l'environnement. En effet, une convention mondiale sera signée en octobre par 140 pays, illustrant que personne ne veut du mercure. Le débat est tranché par la société. Personne ne choisira spontanément le mercure dans un amalgame dentaire s'il sait qu'il existe une alternative. La mort de l'amalgame est annoncée, notamment pour des questions environnementales, il suffit de l'accompagner. L'abandon progressif des amalgames dentaires risque d'entraîner, pour des questions budgétaires, des problèmes de d'accès aux soins dentaires.

Noël AMOUROUX rejoint le propos sur la toxicité du mercure mais estime nécessaire de s'assurer de la non toxicité des composites alternatifs.

Serge BOARINI constate trois points sur lesquels la commission semble d'accord :

- les articles recensés n'établissent pas de lien causal strict entre le mercure dentaire et les pathologies recensées sans que cela n'établisse l'absence de lien causal ;

- les alternatives proposées semblent prendre le pas sur le amalgames au mercure : la recommandation de l'ANSM est donc transitoire en attendant la mort annoncée du recours au mercure dans les amalgames ;
- la nécessité d'évaluer les alternatives aux amalgames.

Didier CUGY ajoute que l'évaluation de la dose de mercure chez les personnes atteintes de pathologies est également importante.

Pierre KOUAM a lu dans le rapport en page 23 que « l'Union européenne examine l'opportunité d'un arrêt progressif de l'amalgame pour une raison de protection de l'environnement » et que « la Commission a saisi ses comités scientifiques afin qu'ils mettent à jour leurs rapports respectifs publiés sur l'amalgame et ses alternatives ». Pierre KOUAM souhaite savoir si la mise à jour du rapport de 2005 est une réponse à cette question.

Cécile VAUGELADE explique qu'il existe plusieurs démarches parallèles. Le rapport du SCENIHR de 2008 n'a pas remis en cause les conclusions du rapport français de 2005 mais la France a décidé de chercher si des éléments nouveaux étaient apparus depuis 2005, afin de mettre à jour le rapport de 2005 de l'Afssaps. En parallèle, la Commission européenne avait demandé au SCENIHR de mettre à jour son rapport de 2008. Ces contributions sont parallèles et reflètent des convergences internationales portant essentiellement sur la protection de l'environnement. Si le SCENIHR fait état de nouvelles informations après actualisation de son rapport de 2008, la France en tiendra compte.

Alain-Claude ROUDOT regrette que le rapport ne mentionne pas la toxicité du mercure ni le fait qu'il soit en passe d'être classé CMR (cancérogènes, mutagènes, reprotoxique). Le seul moyen de faire baisser l'exposition au mercure passe par l'arrêt des amalgames au mercure dans la mesure où il est difficile de rapidement réduire l'exposition alimentaire au mercure. Alain-Claude ROUDOT suggère à l'Agence de prendre position pour une raison sanitaire globale, sachant que les amalgames dentaires vont de toute façon disparaître. Il indique que la dose moyenne de mercure absorbé quotidiennement par les amalgames dentaires mentionnée dans le rapport devrait être basée sur celle déclarée par l'OMS.

Joël ANCELIN demande à Joël Poupon de confirmer la position du groupe de travail sur la substitution possible des amalgames dentaires au mercure.

Joël POUPON ne peut pas répondre. Il remarque par ailleurs qu'en prônant l'arrêt des amalgames, le rapport bénéfice/risque des amalgames et des composites alternatifs n'est pas pris en compte. Or les matériaux composites ont été mis sur le marché sans études de toxicité préalable.

Joël POUPON quitte la séance.

Joël ANCELIN propose de décider si la commission est en mesure d'approuver ce rapport dans son ensemble ou de formuler des commentaires.

En tant que représentant d'usagers, Amédée MULLER estime urgent d'appliquer le principe de précaution. Tout le monde sait que le mercure est un poison et que les amalgames dentaires sont en cours de disparition. Il paraît par conséquent difficile d'approuver un rapport qui ne prend pas en compte ce principe de précaution même s'il ne démontre aucun nouveau lien depuis 2005 entre le mercure des amalgames et les pathologies recensées.

Didier CUGY remarque qu'il est simplement demandé à la commission si le projet de rapport fait l'objet de commentaires, question à laquelle il faut répondre par oui ou par non. Si oui, quels sont ces commentaires ?

Serge BOARINI estime que la question de fond est de savoir si le mercure est dangereux.

Yves CHANCERELLE trouve dommage que l'actualisation bibliographique se soit uniquement basée sur des articles éventuellement à charge contre le mercure et qu'elle se soit privée d'articles expliquant qu'il n'est pas possible de mettre en évidence un lien entre le mercure dentaire et les pathologies observées. Quant à l'utilisation d'alternatives, il estime nécessaire d'évaluer leur toxicité. Il se dit personnellement favorable à l'adoption du rapport, sous la réserve de ces remarques.

Jean-Louis BLACHE estime nécessaire d'apporter quelques commentaires à ce rapport. La commission pourrait approuver le rapport à la lumière de ce qui lui a été présenté, en rappelant toutefois que l'absence de preuve ne signifie pas absence de danger. Il suggère par ailleurs de contextualiser l'amalgame au mercure dans le cadre des positions qui seront bientôt prises au niveau mondial sur le mercure en général. Enfin, il préconise à l'ANSM de susciter des études de toxicité des matériaux composites en attendant l'arrêt progressif des amalgames.

Alain-Claude ROUDOT remarque que ce rapport constitue une pseudo méta-analyse tirant des conclusions des seuls articles analysés, sachant qu'une réelle méta-analyse prend en compte l'ensemble des publications permettant d'en tirer des conclusions. Si aucune nouveauté n'a été démontrée depuis 2005, Alain-Claude ROUDOT indique qu'il existe néanmoins des tendances, avec des éléments qui permettent de penser que le mercure n'est pas sain.

Joël ANCELIN propose de voter sur la question suivante : « *le projet de rapport fait-il l'objet de commentaires ?* »

La commission estime à l'unanimité que le projet de rapport fait l'objet de commentaires.

Joël ANCELIN rappelle les trois remarques fondamentales exprimées jusqu'à présent :

- l'absence de mise en évidence de risque objectif des amalgames dentaires au mercure ne signifie pas l'absence de risque potentiel ;
- il faut probablement favoriser les nouveaux matériaux composites sans pour autant interdire les amalgames au mercure qui sont de toute façon appelés à disparaître ;
- il faut développer la recherche sur la toxicité des substituts aux amalgames au mercure.

Benyounes BELHANINI estime qu'il faut davantage de temps à la commission pour lire attentivement ce rapport et formuler ses commentaires.

Cécile VAUGELADE a noté les différentes remarques formulées au cours de cette réunion. Elle concède que la question posée n'était pas suffisamment claire et qu'il faudra à l'avenir formuler des questions plus claires. Elle rappelle les commentaires exprimés durant la séance :

- l'absence de preuves de l'existence d'un lien entre le mercure des amalgames dentaires et les pathologies observées ne signifie pas que le lien n'existe pas,
- l'absence de prise en compte d'études à décharge,
- une contextualisation générale est nécessaire,
- la nécessité de susciter des études de toxicité des matériaux composites.

Serge BOARINI suggère que l'ANSM travaille les commentaires formulés ce jour et propose une nouvelle version du rapport pour avis à la prochaine réunion de la commission.

David MORELLE explique que l'avis de la commission doit être conforme aux discussions qui se sont tenues ce jour. L'avis de la commission sera formalisé et il constituera l'un des éléments qui sera pris en compte par le directeur général de l'ANSM pour la publication du rapport.

La séance est levée à 16 heures 45.

Au regard notamment des commentaires émis pendant la séance de la Commission sur le projet de rapport, le Directeur Général de l'ANSM a décidé de le publier dès lors qu'il aura été complété par les données d'une revue systématique de la littérature.