

CSST932016033

14/02/17

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–CSST932016033

Séance du 16/09/2016 de 14h30 à 17h30 en salle 1

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 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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
M. Jean-Marc SAPORI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Muriel VAYSSADE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Emmanuelle FOUTEAU	Evaluateur, Haute Autorité de Santé	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Christelle DUBOIS	Etudiant en pharmacie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Qution WILMOUTH	Etudiant en pharmacie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Brigitte HEULS	Directrice / Secrétaire du CSST	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. Thierry THOMAS	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
M. Dominique MASSET	Chef de pôle qualité pharmaceutique, sécurité vitale et non clinique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Anne JEAN-JEAN	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Mme Sandrine COLAS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Virginie DI BETTA	Chef de pôle dispositifs médicaux d'orthopédie et autres chirurgies	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Assia ALLALOU	Evaluateur / Référent du CSST	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mme Sophie DUBUC	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Points	Sujets abordés	Action	Avis EU nécessaire avant publication	Liens DPI
1.	Introduction			
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour adoption		
1.2	Adoption du compte rendu de la séance de mars	Pour adoption	Non	Non
2.	Dossiers thématiques			
2.1	Caractérisation du danger : présentation des synthèses des 4 métaux (chrome, cobalt, nickel et tungstène)	Pour discussion	Non	Non
2.2	Facteur de risque : discussion de la faisabilité d'un calcul par « Biomonitoring Equivalents »	information / discussion	Non	Non
2.3	Recommandations cliniques : présentation du projet	Pour adoption	Non	Non
2.4	Planning des actions à mener	Pour adoption		
3.	Tour de Table			

Début du CSST93201603 : 14h40

1. Introduction

Point d'avancement des travaux : les principaux items des fiches toxicologiques ont été finalisés, mais restent à harmoniser dans leur présentation et un projet de recommandations cliniques a été élaboré par M. Saporì.

1.1. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour avec l'ordre des points modifié est adopté.

1.2. Adoption du compte rendu de la séance du 21 mars 2016

Le compte rendu de la réunion du comité de mars est adopté.

2. Dossiers thématiques

2.1. Recommandations cliniques : présentation du projet

Présentation du projet de recommandations

L'objectif est d'attirer l'attention des professionnels de santé sur la prise en charge des patients.

Ce document expose la composition des dispositifs médicaux implantables et les principaux métaux retrouvés, les circonstances de libération des particules métalliques et les grands tableaux cliniques rencontrés, en rappelant leur polymorphisme. Il conclut qu'en présence d'un implant associé à des signes locaux et des facteurs de risque, il est préconisé d'envisager le possible lien entre les symptômes présentés par le patient et l'implant métallique et donc d'entamer une investigation (dosage, examens radiologiques, consultation du centre antipoison, consultation en chirurgie...)

L'appréciation des résultats des dosages s'appuiera sur les conclusions ou orientations du CSST. Ce projet de recommandations renvoie vers les recommandations de l'ANSM concernant les prothèses de hanche métalliques.

Des discussions se sont engagées sur les orientations de la note : Le but de cette recommandation est d'attirer l'attention des professionnels de santé au sens large sur les risques éventuels encourus par les patients implantés.

D'autres discussions ont porté sur la pertinence du point d'entrée de la recommandation : soit par un point d'entrée concernant la nature du DM implanté (DMI), soit par un point d'entrée concernant la symptomatologie présentée par le patient porteur d'un DMI.

Position 1. : Point d'entrée l'existence d'un DMI

Le besoin des professionnels de santé est une procédure pour surveiller les patients porteurs de DMI. Dans ce cas, il est nécessaire de disposer de la composition du DMI, d'un taux seuil de métal admissible et de recommandations pour les patients dépassant le seuil. La difficulté est l'existence de deux types de seuils : l'un à partir duquel le fonctionnement du DM est possiblement perturbé et l'autre relatif aux conséquences toxicologiques (risque du fait du relargage d'un ou de plusieurs métaux).

Position 2. : Point d'entrée symptomatologie

Ceci nécessite un questionnement sur l'existence d'un DMI et une investigation autour de ce DMI ainsi que l'orientation vers un dosage du métal, si une anomalie locale ou une douleur sont identifiées. Cette recommandation permet d'attirer l'attention des professionnels de santé sur l'existence d'un DMI et ses possibles conséquences

Certains experts estiment que l'entrée par les symptômes n'est ni pertinente ni discriminante. Les symptômes présentés par les patients ne sont pas spécifiques aux DMI. Le risque est une dérive vers un dosage systématique des métaux, d'autant plus que les pathologies induites par la libération des métaux peuvent être diverses et les symptômes polymorphes.

Il a été proposé d'attendre la fin des travaux du CSST pour :

- Lister les symptômes qui pourraient être en lien avec des DMI et donc alerter les praticiens.
- Proposer une composition « type » pour une catégorie de DMI à titre de référence lorsque la composition du DMI n'est pas connue du praticien.
- Proposer un plan de surveillance systématique et identifier les signes d'appels conduisant aux dosages en dehors de la surveillance systématique.

Conclusion des discussions :

Les 2 positions ne sont pas opposées mais complémentaires. On peut donc avoir les deux entrées pour les recommandations : une par les symptômes et la seconde par les DMI, leur composition et la toxicologie du métal.

En revanche pour la seconde partie de la recommandation il faut attendre les résultats des travaux toxicologiques.

Le sujet des recommandations sera discuté à la prochaine réunion. La question relative aux modalités de consultation des sociétés savantes et à la diffusion de cette note n'a pas été abordée. Il a été décidé revoir ce point lorsque les travaux seraient plus avancés.

2.2. Facteur de risque : discussion de la faisabilité d'un calcul par « Biomonitoring Equivalents »

Présentation de la réflexion engagée sur le calcul par « Biomonitoring Equivalents » (BE)

Problématique : Comment interpréter les résultats des mesures biologiques dans le cadre de l'évaluation des risques pour les patients implantés ?

Un état des lieux des données disponibles a été fait ; nous disposons :

- de Valeurs toxicologiques de référence (VTR) construites à partir de données animales ou de données humaines issues de données toxicologiques, issue de la littérature et exprimées en mg/kg (en quantité par poids corporel). Elles seront identifiées comme VTR externe.
- des données bibliographiques concernant les concentrations en métaux dans le sang, dans l'urine, avec généralement une concentration en métaux exprimée en mg/ml (quantité / volume).
- des données d'exposition dans la population générale : taux basaux pour le Cr, Co, Ni (données de l'INVS), exprimés en mg/ml dans l'urine.

En résumé, pour pouvoir comparer les dosages obtenus chez les patients implantés aux valeurs toxicologiques de référence, il faudrait transposer la VTR externe exprimée en mg/kg en une VTR interne exprimée en mg/ml (concentration dans un liquide biologique).

Pour avancer sur la méthodologie de cette transposition, l'ANSM s'est rapproché d'un expert spécialisé dans les VTR spécifiquement dans les contaminants environnementaux. Une recherche bibliographique sur le Biomonitoring équivalent et les métaux a été faite : deux études ont été trouvées, une sur le Nickel, et une sur le molybdène dans l'alimentaire. Les discussions avec cet expert ont porté sur les contaminants environnementaux pour comprendre la démarche utilisée et tenter de transposer cette approche aux DMI.

Une approche par étape a été proposée : dans un premier temps, une approche avec peu de paramètres est réalisée dans le but de vérifier si une modélisation est possible. Puis, dans un second temps, si le résultat n'est pas concluant, une modélisation plus avancée (données supplémentaires de pharmacocinétique, par exemple) est engagée.

Dans le cadre du CSST, il serait envisageable de transposer la VTR externe en une VTR interne par rapport à un volume biologique. Cette première approche permettrait de voir la faisabilité. Le résultat de cette opération serait comparé aux données dans la littérature (patients implantés) :

- Si $VTR < \text{Dosage des patients implantés (valeurs dans la littérature)}$: il n'y a pas de préoccupation et cela permet de s'orienter vers une zone de risque à définir et à discuter avec les experts pour aller plus loin sur des recommandations patients. Cette étape permet avant d'aller sur des travaux complexes, de voir s'il y a une préoccupation. Cette valeur sera validée par les taux basaux.

Le travail nécessaire pour faire cette étape : sélectionner une VTR pertinente parmi des VTR répertoriées dans les fiches toxicologiques, déterminer le milieu biologique, collecter dans la littérature les données sur les patients implantés et dans la population générale. L'avantage de cette méthode est qu'elle maximalise le risque.

- Si VTR > Dosage des patients implantés (valeurs dans la littérature), il faudra envisager une modélisation avancée. L'inconvénient est que les travaux à engager seront incompatibles avec les travaux du CSST (travail de recherche avec des spécialistes PBPK), cependant ces données seraient plus fines et donc plus pertinentes.

La proposition précitée de l'ANSM n'a pas été retenue.

La recherche bibliographique menée par l'ANSM a permis de trouver une seule étude de Biomonitoring équivalent (BE) relative au nickel. Cette étude est une modélisation à partir d'un dispositif cardiovasculaire. L'étude déduit des concentrations critiques dans le sérum et dans l'urine.

Au vu de ces éléments, il est proposé aux experts d'extraire des fiches toxicologiques, une VTR externe pertinente pour les DMI, puis de la transposer en VTR interne, en prenant en compte le choix d'une matrice biologique.

Les experts ayant reçu les publications en amont de la réunion ont indiqué que la publication sur le nickel n'utilise pas du Biomonitoring équivalent (BE). En effet, cet article parle du BE mais fait une évaluation de l'exposition et non pas une évaluation du risque. C'est une étude toxicocinétique et non du BE.

Les travaux engagés par le CSST se basant uniquement sur des données existant dans la littérature, pour ce travail, nous utiliserons les données des monographies publiées. Dans les monographies existantes (ATSDR, EPA), des modèles de PBPK sont discutés et il serait possible de se baser également sur des publications récentes sur ce sujet. Le point critique est la détermination d'une VTR qui servira de point de départ. Si la détermination de la VTR n'est pas possible, il faudrait envisager de procéder autrement, à savoir ajouter un facteur multiplicatif à une concentration basale en métaux de la population générale.

Il a été décidé :

- d'extraire les VTR pertinentes pour un DMI des fiches toxicologiques qui seront identifiées comme des VTR externes. Il a été rappelé qu'il faut pouvoir expliquer la construction de la VTR sélectionnée.
- de convertir ces VTR externes en VTR internes. Les avis des experts divergent sur la complexité de faire cette modélisation. En outre, il est également nécessaire d'expliquer le choix du modèle.

Par ailleurs, il a été souligné qu'il n'était pas pertinent de prendre en valeur de référence les données dans la population générale en appliquant un facteur multiplicatif s'il existait d'autres méthodes (et notamment le BE).

Il a été décidé que l'ANSM propose un arbre décisionnel selon les orientations proposées par M. Nessler.

2.3. Caractérisation du danger : présentation des synthèses des 4 métaux (chrome, cobalt, nickel et tungstène)

Présentation de l'état d'avancement des travaux

Les parties manquantes pour les quatre fiches étaient l'immunotoxicité et la toxicocinétique, ainsi que la partie toxicité locale, aiguë et reprotoxicité pour le chrome. L'organisation du travail pour ces différentes parties a été présentée.

Pour la validation finale de ces fiches, il reste à faire une harmonisation générale entre les fiches, un ajout de glossaire, l'harmonisation de certains termes, le renseignement de toutes les références bibliographiques utilisées pour la rédaction des fiches ainsi que la finalisation de la rédaction des synthèses.

Une discussion sur les modalités de travail pour l'harmonisation de ces fiches ainsi que sur la détermination de la (ou des) VTR à retenir est entamée.

Il est envisagé d'harmoniser les sous-parties d'une même fiche pour éviter les redondances, puis d'harmoniser les fiches entre elles pour trouver les mêmes informations sous les mêmes chapitres.

Les experts estiment finalement que cette étape d'harmonisation n'est pas indispensable. Dès l'instant qu'on dispose des VTR et des éléments ayant permis la construction des VTR, on peut considérer que la fiche est satisfaisante. Quand les informations ayant permis l'élaboration de la VTR sont absentes, il faudra les compléter.

Cependant, si la méthodologie suivie est la détermination du BE, il n'y a aucune fiche avec les données nécessaires pour l'extrapolation toxicocinétique. Par ailleurs, si on applique la méthode d'extrapolation proposée par l'EPA, il faut avoir les éléments toxicocinétiques. Il est nécessaire également de recenser toutes les données disponibles pour la population générale. L'arbre décisionnel qui sera proposé par l'agence permettra de recenser tous les éléments nécessaires à la poursuite des travaux.

Il a été retenu que :

- L'ANSM fera un état des lieux des données existantes et fera valider ces données aux experts. L'ANSM préparera un arbre décisionnel qu'elle soumettra aux experts pour validation
- Les fiches seront discutées uniquement si des points posent question.

3. Tour de table

La prochaine réunion du CSST a été fixée au 9 décembre. Par ailleurs, de nouvelles propositions de dates vont être envoyées pour programmer une réunion en janvier.

Fin du CSST93201603 : 17h05