

CSST932016013

14/01/2016

Direction des dispositifs médicaux thérapeutiques et des cosmétiques

Dispositifs médicaux d'orthopédie et autres chirurgies

Personne en charge : Assia ALLALOU

## CSST Toxicité des particules métalliques libérées par les dispositifs médicaux implantables–CSST932016013

Séance du 14/01/2016 de 14h à 17h en salle A011

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

Points	Sujets abordés	Action	Avis EU nécessaire avant publication	Liens DPI
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>			
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Pour adoption		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>			
2.1	Retour sur la stratégie de travail retenue pour la recherche bibliographique	Pour information	Non	Non
2.2	Point sur l'état d'avancement des travaux	Pour adoption	Non	Non
2.3	Point sur la suite des travaux et la stratégie à adopter pour la seconde étape	Pour adoption	Non	Non
2.4	Planning des actions à mener	Pour discussion		
<b>3.</b>	<b>Tour de Table</b>			

Début du CSST93201601 : 14h03

## 1. Adoption de l'ordre du jour

Ordre du jour adopté.

## 2. Dossiers thématiques

### 2.1 Retour sur la stratégie de travail retenue pour la recherche bibliographique

#### Présentation de la stratégie

Lors de la séance du 21 septembre 2015, une stratégie de recherche bibliographique et d'analyse a été définie :

- Les travaux du CSST ne porteraient que sur les 6 métaux suivants : chrome, cobalt, titane, nickel, molybdène et tungstène.
- Seront utilisés les consensus français et internationaux pour la population générale ou ceux des travailleurs exposés afin de définir les VTR (valeurs toxicologiques de référence) 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.
- 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. Plusieurs recherches bibliographiques plus ciblées pourraient s'avérer nécessaires.
- Les articles issus de cette recherche bibliographique seront analysés par les membres du CSST en fonction de leur domaine de compétence.

Plusieurs difficultés ont été rencontrées lors de la recherche bibliographique. Ces difficultés étaient liées à la pertinence des articles sélectionnés et à l'exhaustivité de ces articles. Après plusieurs échanges avec les membres du CSST, une nouvelle stratégie a été définie. Cette stratégie consistait à structurer la recherche bibliographique en étapes :

- La première étape : travailler sur la caractérisation du danger des 6 métaux avec les effets associés à ces

substances afin de rechercher d'éventuelles VTR et, lorsqu'elles existent, décrire la toxicité associée à ces VTR.

- La seconde étape : travailler sur les données d'exposition des porteurs d'implants et sur les concentrations en métal dans les métriques biologiques (sang, sérum, urine...).

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

Les données bibliographiques pour le titane et le molybdène étant insuffisantes, il a été décidé de travailler sur les quatre autres métaux dont les données sont disponibles et de discuter de la stratégie à adopter pour le titane et molybdène lors de la réunion de janvier.

## 2.2. Point sur l'état d'avancement des travaux

Seules les parties génotoxicité et cancérogénicité des 4 métaux ont été finalisées, ainsi qu'une partie de la caractérisation du danger du tungstène. Un échange avec les experts permet de comprendre les difficultés rencontrées voire les éventuels ajustements pour faciliter la poursuite de ce travail et le rendu des synthèses dès que possible.

Il est décidé de poursuivre cette stratégie sans modification de méthode mais un délai supplémentaire est nécessaire pour finaliser les synthèses. Par ailleurs, une harmonisation des différents chapitres d'une même synthèse ainsi qu'une harmonisation entre les synthèses des différents métaux sont nécessaires. Le travail d'harmonisation des différents chapitres d'une même synthèse se fera par l'intermédiaire de conférences téléphoniques entre les experts rédacteurs, ces conférences sont à prévoir avant la prochaine séance du CSST.

Concernant les deux métaux titane et molybdène pour lesquels les données bibliographiques étaient insuffisantes, les experts ont voté pour décider de la poursuite des travaux sur ces métaux ou leur report à une date ultérieure.

Question posée n°1	Etes-vous d'accord pour définir une stratégie pour la recherche bibliographique pour les deux autres métaux (titane et molybdène) ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		6
Nombre d'avis favorables		1
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		5

Question posée n°2	Etes-vous d'accord pour reporter les travaux pour les deux métaux : titane et molybdène ?	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		6
Nombre d'avis favorables		3
Nombre d'avis défavorables		0
Nombre d'abstention		3

Il a donc été décidé de ne pas faire de travaux spécifiques pour l'instant sur ces deux métaux mais de les inclure dans la recherche bibliographique concernant les données d'exposition. Les experts décideront de la stratégie à adopter en fonction, entre autres, de la volumétrie de la bibliographie à analyser.

A noter que le titane étant un métal très utilisé, il pourrait y avoir une attente des patients concernant la toxicité éventuelle de ce métal dans les conditions de son utilisation dans des dispositifs médicaux implantables.

### 2.3. Point sur la suite des travaux et la stratégie à adopter pour la seconde étape

#### Présentation de la problématique

La seconde étape de ce travail, telle qu'elle est définie par la stratégie générale, est de répondre à la question suivante : que sait-on sur les données d'exposition des porteurs d'implants et sur les concentrations systémiques en métaux dans les matrices biologiques?

L'objectif est de définir la stratégie de recherche bibliographique pour sélectionner les articles pertinents nous permettant de répondre à ces questions tout en limitant la quantité de données à analyser.

La méthode de travail retenue est d'effectuer, une recherche bibliographique par type de dispositif médical contenant le métal étudié. Pour se faire, une liste de dispositifs médicaux par métal est à établir.

Pour les métaux utilisés en orthopédie (chrome, cobalt), une recherche avec les séries publiées par les orthopédistes est à faire. Si les publications sont nombreuses, il conviendra de se limiter aux séries avec plus de 50 patients.

Ces recherches bibliographiques sont effectuées par le service documentation de l'ANSM.

Le partage de ces références bibliographiques avec les experts se fera par l'intermédiaire de Zotero. Les experts ayant travaillé sur la synthèse de caractérisation du danger pour un métal donné auront en charge l'analyse des références bibliographiques pour les données d'exposition de ce même métal.

### 2.4 Planning des actions à mener

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

L'ANSM souhaite que la conclusion des travaux du CSST soit finalisée en décembre 2016.

Deux travaux vont être menés en parallèle : la finalisation des synthèses sur la caractérisation du danger et la définition des VTR d'une part, les synthèses sur les données d'exposition d'autre part.

Il a été convenu le planning prévisionnel suivant :

Février : restitution des synthèses sur la caractérisation du danger (livrable 1)

Réunion de mars : échanges sur les synthèses de caractérisation du danger, ainsi que la présentation des premiers résultats des recherches bibliographiques sur les données d'exposition.

Réunion de juin : finalisation des synthèses sur les données d'exposition (livrable 2) et début de l'analyse de risque.

Réunion de septembre : finalisation de l'analyse de risque.

Réunion de décembre : conclusion final des travaux (livrable 3).

Il est décidé de prévoir une réunion intermédiaire fin octobre / début novembre si besoin.

## 3. Tour de table

Fin du CSST93201601 : 16h30