

Secrétariat des Commissions

**Commission prévention des risques
liés à l'utilisation des catégories de
produits de santé n°7**

8 octobre 2015

Compte-rendu réunion du 8 octobre 2015
Approuvé par voie électronique le 27 janvier 2016

PARTICIPANTS

Membres Commission :

Noël AMOUROUX
Joël ANCELLIN
Benyounes BELHANINI
Yves CHANCERELLE
Didier CUGY
Vincent HARDIN
Marie WELSCH

Absents/excusés :

Marion BERTHON
Jean Louis BLACHE
Serge BOARINI
Catherine DUMARTIN
Pierre KOUAM
Amédée MULLER
Alain Claude ROUDOT

Intervenants :

Sandrine COLAS, DSSE, Pôle épidémiologie des produits de santé
Brigitte HEULS, Directrice des dispositifs médicaux thérapeutiques et des produits cosmétiques
Nicolas THEVENET, Directeur des dispositifs médicaux de diagnostics et des plateaux techniques

Autres participants :

Corinne CHARDAVOINE, Secrétariat des commissions, Direction scientifique et de la stratégie européenne (DSSE)
Patricia ESTRELLA, Secrétariat des commissions, DSSE
Jean-Claude GHISLAIN, directeur adjoint de la Direction scientifique et de la stratégie européenne
Marie-Lise MIGUERES, Secrétariat des commissions, DSSE
Magali RODDE, Secrétariat des commissions, DSSE

Ordre du jour

1	Présentation de l'étude menée par l'ANSM Association between total hip replacement characteristics and 3-years prosthetic survivorship – A population based study (JAMA Surgery – publiée en ligne le 19 août 2015) (information)	4
2	Point de suivi sur les dispositifs médicaux utilisés en néonatalogie et pédiatrie stérilisés à l'oxyde d'éthylène (information)	9
3	Point d'actualité réglementaire (information).....	12
3.1	Point d'information sur le cœur artificiel total CARMAT	12
3.2	Substances CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique) ou perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux	13
3.3	Nouveau règlement EURATOM	13
4	Présentation du bilan et de la réforme des commissions consultatives de l'ANSM (information).....	14
5	Questions diverses	

La séance est ouverte à 10 heures 30.

Joël ANCELLIN observe qu'il s'agit de la dernière réunion de la Commission et salue à cette occasion le travail de ses membres, qui a permis l'expression et la circulation des idées. Il observe que plusieurs membres, pour des raisons diverses, n'ont pas pu assister à cette réunion.

Marie-Lise MIGUERES, chef du pôle Affaires scientifiques et coordination des instances, rappelle qu'un appel à candidatures a récemment été lancé pour le mandat des nouvelles commissions. Cet appel court jusqu'au 31 octobre et sera vraisemblablement prolongé de quelques jours. Les candidatures peuvent être déposées assez simplement en ligne.

1 Présentation de l'étude menée par l'ANSM Association between total hip replacement characteristics and 3-years prosthetic survivorship – A population based study (JAMA Surgery – publiée en ligne le 19 août 2015) (information)

Cf. Annexe 1

Jean-Claude GHISLAIN observe que l'objectif de cette présentation est de partager l'une des orientations nouvelles que l'ANSM développe depuis sa création en 2011, avec le développement des approches de surveillance des produits de santé par des études épidémiologiques. De nombreuses études ont été publiées et finalisées (étude sur le vaccin HPV, contraceptifs, nouveaux anticoagulants oraux, etc.). Dans la mesure où il a beaucoup été question de dispositifs médicaux dans cette commission, il a été décidé de présenter la première étude menée par Sandrine Colas sur les prothèses de hanche.

Un évaluateur de l'ANSM signale qu'il s'agit d'une étude pilote. Elle rappelle que certains dispositifs médicaux implantables sont sous surveillance à l'Agence (produits de comblement des rides, prothèses mammaires, sondes de défibrillation, valves cardiaques, prothèses totales de hanche).

Une prothèse totale de hanche est constituée de deux à cinq composants. Deux sont systématiquement implantés dans une prothèse totale de hanche : le cotyle métallique, côté bassin, et la tige, qui peut être monobloc avec la tête ou modulaire avec une tête métallique distincte ou avec une modularité supplémentaire au niveau du col. Le cotyle métallique peut également être monobloc ou être doté d'un insert en polyéthylène, en métal ou en céramique. La tête peut être en métal ou en céramique.

Plus de 100 000 prothèses totales de hanche sont implantées chaque année en France et, en quatre ans, on a observé une augmentation de près de 10% du nombre d'implantations. La patientèle s'élargit de plus en plus vers des patients plus jeunes et des patients plus âgés chez lesquels les comorbidités associées sont de plus en plus complexes et nombreuses. Le taux de révision prothétiques (consistant au remplacement de tout ou partie des composants de la prothèse) est d'environ 1% par an (soit environ 10% à dix ans) Le taux de morbidité postopératoire lors des révisions est supérieur aux taux observés pour la pose initiale, d'où l'intérêt d'éviter une nouvelle intervention et d'en comprendre les mécanismes. Dans ce contexte, il était intéressant et important pour l'Agence d'étudier l'association entre les caractéristiques et la survie prothétiques des PTH.

Les caractéristiques prothétiques étudiées étaient le mode d'ancrage (en trois modalités : sans ciment, avec ciment sans antibiotique et avec ciment contenant un antibiotique) et le couple de frottement constitué par la tête et l'insert ou le cotyle monobloc, en quatre modalités usuelles (tête en métal sur cotyle en polyéthylène, tête en céramique sur cotyle en polyéthylène, tête en métal sur cotyle en métal, tête en céramique sur cotyle en céramique).

Les motifs de révision prothétique à court terme sont l'infection précoce après l'implantation, la rupture post-traumatique ou l'anomalie de pose (problème lié au geste chirurgical ou au dispositif). A long terme, le motif principal est le descellement aseptique (usure au niveau du couple de frottement générant une inflammation des tissus puis un délitement et un descellement de la prothèse).

La durée de vie de l'implant (survie prothétique) est de quelques jours à plusieurs dizaines d'années. Le taux de révision moyen observé est d'environ 1 % par an, soit 10 % à dix ans. L'usure est moins rapide chez les personnes les plus âgées.

Le taux de morbidité postopératoire lors des nouvelles interventions est supérieur aux taux observés pour la pose initiale, d'où l'intérêt d'éviter une nouvelle intervention et d'en comprendre les mécanismes.

La patientèle s'élargit de plus en plus vers des patients plus jeunes et des patients plus âgés chez lesquels les comorbidités associées sont de plus en plus complexes et nombreuses.

Il n'existe pas d'étude sur des larges populations avec une indication non traumatique et non liée à un cancer osseux. L'étude ne porte que sur les patients arthrosiques, qui représentent 85 % des motifs de pose. Les seules données sur large population disponibles aujourd'hui sont celles des registres étrangers, notamment nordiques. Un certain nombre de facteurs pronostics de la révision prothétique ont pu être établis grâce aux registres : caractéristiques des patients (âge, sexe et comédications), caractéristiques du séjour de pose (hôpital public ou privé, volume d'activité du centre poseur) et caractéristiques des prothèses. Il n'existait dans la littérature ni étude menée à l'échelle populationnelle ni étude sur la différence entre les prothèses ciment avec et sans antibiotiques.

L'objectif de l'étude est d'étudier, à partir d'une large population de sujets porteurs de prothèses totales de hanche (PTH) pour une cause ni traumatique ni cancéreuse, les relations entre les caractéristiques de la PTH (couple de frottement et mode d'ancrage) et la survie prothétique, à court terme, en prenant en compte les facteurs de risques de révision de PTH déjà connus et identifiés dans la littérature (âge, sexe, comorbidités, comédications, caractéristiques du centre de pose, etc.).

Il s'agit d'une étude de survie prothétique sur cohorte rétrospective, à partir des données du SNIRAM (Système National d'Informations Inter-régimes de l'Assurance Maladie) qui regroupe les DCIR (Données de Consommation Inter-Régimes) et les données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'informations 2006 à 2012).

L'étude a inclus tous les patients âgés de 40 ans et plus (les patients plus jeunes non traumatiques constituant une population particulière de patients arthrosiques), résidents français, inscrit au régime général de l'Assurance-maladie, ayant reçu une PTH (cf. définition ci-dessous) (hors traumatisme et cancers osseux) entre le 1^{er} avril 2010 et le 31 décembre 2011.

Les données du PMSI ont permis d'identifier les patients porteurs de PTH, les PTH étant exclusivement implantées à l'hôpital. Un patient ayant reçu une PTH était défini comme suit dans le PMSI : patient ayant eu un séjour au cours duquel avait été facturés à la fois, au moins deux composants de PTH ET un acte d'arthroplastie de la hanche. Les prothèses de hanche n'existent pas en tant que telles dans le PMSI : les patients ont été reconstitués comme porteur à partir des éléments de la prothèse. N'ont été inclus dans la cohorte que les patients pour lesquels une prothèse totale de hanche *stricto sensu* avait pu être « reconstituée ». Certains patients n'avaient qu'un acte facturé sans prothèse, d'autres avaient une prothèse facturée sans information sur l'acte effectué, ces patients ont été exclus de la population de l'étude. Le PMSI présente le groupe homogène de malades, ce qui a permis d'exclure les patients traumatiques ou ayant un cancer osseux. Une fois la cohorte identifiée à partir du PMSI, le DCIR a permis de rechercher les caractéristiques des patients, dont le régime d'affiliation, l'âge, le sexe et les comorbidités, grâce à la recherche de leur consommation de médicaments, en particulier de médicaments anti-diabétiques, anti-ostéoporotiques, de corticoïdes oraux, d'antidépresseurs, d'anti-hypertenseurs, d'hypolipémiants et de benzodiazépines. Le PMSI a permis de recueillir des informations sur l'hôpital de pose, son volume d'activité, la durée d'hospitalisation du séjour de pose.

Le critère de jugement principal est la révision de la prothèse, quel qu'en soit le motif. La date de point de l'étude était le 31 décembre 2013 ; les patients n'ayant pas reçu de révision durant le suivi ont été censurés à la date de dernière consommation de soin, à la date de décès.

Sur une population initiale de porteurs de PTH toutes causes et tous régimes de 220 047 patients, ont été exclus ceux qui n'étaient pas au régime général strict, les jumeaux de même sexe (ne peuvent être différenciés dans la PMSI), les patients ayant reçu une prothèse pour causes traumatiques ou pour tumeur osseuse et ceux ayant reçu une pose bilatérale simultanée. Pour 7191 patients, les caractéristiques de la prothèse n'étaient pas connues. L'analyse a ainsi porté sur une cohorte de 100 191 patients.

En termes de stratégie d'analyse, l'étude a reposé en premier lieu sur une description de la population d'étude, des séjours et des PTH, tous sujets et par sexe, puis sur des analyses univariées pour identifier

les facteurs associés à la survie prothétique (facteurs « patient », « hôpital », « PTH ») et sur des analyses multivariées en modèle de Cox pour intégrer l'ensemble des variables dans le modèle et disposer de *hazard ratio* ajustés.

L'évaluateur de l'ANSM présente les résultats de l'étude. L'âge moyen de la cohorte est de 70 ans (+/- 11 ans). Les femmes représentent 57 % de la population étudiée. En termes de comédications, 37 % des patients étaient sous benzodiazépines, 15 % sous antidépresseurs et 9 % sous anti-ostéoporotiques. 66 % des poses étaient réalisées dans des hôpitaux du secteur privé. Les centres ayant une forte activité (plus de 16 actes par mois) représentaient deux tiers des poses.

En termes de caractéristiques des prothèses d'inclusion, 75 % des prothèses sont non cimentées en France, ce qui la rapproche de pays comme l'Australie et les Etats-Unis. Les pays nordiques ont beaucoup plus tendance à cimenter. Les prothèses cimentées le sont majoritairement, avec un ciment contenant un antibiotique.

En France, 40 % des prothèses sont des couples céramique-céramique. C'est une particularité française. Les prothèses métal-métal représentent seulement 4 % des couples de frottement.

Le suivi médian est de 33 mois. Il s'agit d'une étude de survie à court terme. A 33 mois, les prothèses survivent moins bien chez les hommes que chez les femmes. La courbe de risques cumulés des hommes est supérieure à celle des femmes. Le taux de révision est de 3 % sur trois ans, avec 42 % de reprise totale et 58 % de révision partielle.

Le mode d'ancrage et le couple de frottement ne sont pas distribués de façon homogène selon les caractéristiques des patients.

On trouve beaucoup plus de prothèses cimentées chez les femmes que chez les hommes et chez les personnes les plus âgées. Tous les patients sous médicaments (excepté les corticoïdes oraux) reçoivent davantage de prothèses cimentées. Le mode d'ancrage est également associé au type d'établissement : on pose plus de prothèses cimentées dans le secteur public que dans le secteur privé et les centres qui posent le plus de prothèses ont tendance à cimenter davantage.

En ce qui concerne le couple de frottement, il est également associé aux caractéristiques des patients. 47 % des patients masculins sont implantés avec un couple céramique-céramique, contre 37 % des patients féminins. Les prothèses métal-métal sont deux fois plus posées chez les hommes que chez les femmes. On pose davantage de métal-métal et de céramique-céramique chez les patients jeunes, les patients les plus âgés recevant davantage de métal sur polyéthylène cimenté.

Les patients sous anti-ostéoporotiques et sous antidépresseurs reçoivent davantage de PTH métal sur polyéthylène cimenté. Les patients sous corticoïdes reçoivent plus de prothèses céramique-céramique.

Les PTH métal-métal sont davantage posées dans le public et les PTH céramique-céramique dans le privé.

Le mode d'ancrage et le couple de frottement sont fortement liés. Seulement 11 % des prothèses céramique-céramique sont cimentées, contre 40 % dans les prothèses métal-polyéthylène.

Toutes les variables du modèle sont associées à la survie prothétique, sauf les anti-ostéoporotiques.

En analyses univariée et multivariée, le mode d'ancrage est associé à la survie prothétique, avec une meilleure survie prothétique des prothèses cimentées avec antibiotique. Concernant le couple de frottement, les prothèses métal-métal sont légèrement de moins bon pronostic que les trois autres couples. Une faible interaction quantitative avec le sexe des patients a été constatée : l'effet est encore plus fort chez les femmes que chez les hommes, ce qui peut s'expliquer par une qualité osseuse inférieure chez les femmes.

Le taux de révision prothétique de 3,1 % est conforme aux registres. Le résultat majeur est la relation entre le cimentage de la prothèse et sa survie, avec une meilleure survie prothétique des prothèses cimentées avec antibiotiques. Il existe des relations avec les facteurs de risques déjà établis dans les plus petites études, en particulier l'âge et le sexe. La relation globale avec le couple de frottement n'est pas significative, on note néanmoins un pronostic légèrement moins bon pour les prothèses à couple MoM ; ce qui est consistant avec les résultats des registres et d'études antérieures, avec un recul à dix

ans.. L'étude a porté sur les révisions prothétiques précoces, dont les typologies sont particulières (infection, rupture suite à un traumatisme, anomalies de pose, etc.). Cette étude à trois ans ne permet pas de préjuger de ce qui se passera à dix ans. L'effet du ciment avec antibiotiques observé sur la survie prothétique est probablement associé aux révisions pour cause infectieuse, et l'effet des benzodiazépines est probablement associé aux révisions pour cause traumatique. Les motifs de révision n'étaient pas connus et devront faire l'objet d'un travail complémentaire pour étayer ces hypothèses.

Il existe également une relation avec le volume d'activité du centre poseur, en cohérence avec les données du registre anglais : ce sont dans les centres qui ont un volume de pose important que les résultats sont les meilleurs.

L'étude avait quelques limites. Il manquait des caractéristiques prothétiques pour 7 000 sujets. Il n'existe cependant aucune raison de penser que cette absence de codage dans le PMSI est liée à la survie prothétique ou aux caractéristiques de la prothèse. Par ailleurs, le PMSI ne distinguait pas les PTH gauches ou droites. Des analyses de sensibilité ont été effectuées en retirant les patients devenus bilatéraux au cours du suivi et les patients identifiés comme bilatéraux avant leur pose d'inclusion : les résultats sont restés conformes à ceux de l'analyse principale. Enfin, il n'est pas possible de balayer complètement la possibilité qu'il existe des facteurs de confusion résiduels qui n'ont pas pu être pris en compte (le tabac par exemple), mais il est peu probable que cela bouleverse les résultats observés.

En conclusion, cette première étude pilote a permis d'établir que les prothèses cimentées avec antibiotique avaient un meilleur pronostic de survie à court terme que les prothèses non cimentées. Cette relation est particulièrement marquée chez les femmes. Il existe probablement un rôle de la qualité osseuse dans cette relation, qui reste à déterminer. Aucun des quatre couples de frottement ne montre de meilleur pronostic, malgré une légère tendance négative pour les PTH métal-métal. Il sera intéressant de suivre cette cohorte à long terme pour obtenir des informations complémentaires sur la survie de ces prothèses.

Joël ANCELLIN remercie l'évaluateur de l'ANSM pour cette étude passionnante et d'une clarté totale dans son énoncé et ses conclusions. Il sera intéressant d'étudier le devenir des courbes sous quelques années, avec peut-être l'apparition de points d'inflexion dus à des phénomènes de vieillissement.

Joël ANCELLIN souligne le fait que la conclusion de ce travail invite les patients à parler de ce sujet avec leur médecin, sans formuler aucune préconisation. Il observe en ce sens qu'il est souvent question du dialogue singulier avec le médecin, mais que le choix des prothèses a la réputation de faire surtout l'objet de discussions entre les médecins et les industries et d'être dicté par des considérations non médicales. Il demande si de tels phénomènes ont pu être constatés.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le lien entre industriel et équipe chirurgicale n'a pas été étudié. L'étude reste « macroscopique », sans informations sur le nom de la prothèse ou de son fabricant. Il est vrai que certains centres posent davantage certains types de prothèses, mais cela est surtout lié à l'expertise médicale du chirurgien.

Marie WELSH demande si le coût d'une prothèse peut être appréhendé et s'il existe des différences entre prothèses.

Jean-Claude GHISLAIN indique que des tarifs correspondent aux différents codes de la liste des prestations. L'étude n'a pas eu accès directement aux prix réels pratiqués dans les établissements. Il ajoute que les marques ne sont pas précisées, car l'intérêt pour l'Agence est de valider des signaux faibles et pouvoir aller vérifier si un modèle présente une différence de performance par rapport à un autre. Cela n'est pas possible aujourd'hui, car l'identifiant des marques n'est pas disponible, sauf quand les industriels ont obtenu un remboursement par nom de marque. Le nouveau règlement européen permettra d'avoir un identifiant unique pour chaque dispositif médical.

Yves CHANCERELLE demande si une projection à dix ans a été effectuée en termes de population, du fait de l'âge des patients suivis.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le taux de décès est de 2 % par an (taux de révision de 1 %). En cohorte fixe, il y a donc de plus en plus de censure, du fait des décès. Cette cohorte va être suivie, mais

le projet est également de disposer de la cohorte exhaustive et dynamique* des porteurs de PTH en France (*avec nouveaux impla,tés dans l'année). Parmi les analyses de sensibilité, pour s'assurer de la robustesse des résultats, le modèle de Cox a été complété avec une prise en compte des décès dans cette cohorte de 100 000 patients : les résultats étaient similaires à ceux de l'analyse principale.

Didier CUGY s'étonne de l'absence des IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) parmi les médicaments étudiés. Par ailleurs, il indique avoir mené une étude statistique sur le taux d'effets secondaires indésirables en fonction du nombre de médecins pratiquant : l'optimum était atteint quand, dans un établissement de santé, trois chirurgiens pratiquaient la même intervention.

L'évaluateur de l'ANSM confirme que les IPP n'ont pas été pris en compte. Concernant les chirurgiens, il n'est pas possible de remonter jusqu'au niveau des chirurgiens dans les établissements publics, mais cela est possible dans les établissements privés. Sur les 66 % de patients opérés dans le privé, la relation entre survie prothétique et le volume d'activité du chirurgien a été étudiée dans un travail complémentaire, sur cette même cohorte. Cela apporte des éléments de réponse intéressants : lorsqu'on intègre dans le modèle le volume d'activité du chirurgien, l'effet du volume d'activité du centre n'est plus significatif. L'expertise du chirurgien est l'explication première. Lorsque, dans une équipe, un chirurgien opère beaucoup, c'est en général également le cas des autres chirurgiens. La notion d'émulation entre les chirurgiens n'a en revanche pas pu être identifiée dans l'étude.

Vincent HARDIN signale que la Commission nationale d'Homologation qui s'intéressait notamment aux prothèses de hanche, citait souvent des études menées à la SOFCOT. Il demande si elle a observé ces données.

L'évaluateur de l'ANSM indique que le registre de la SOFCOT n'est pas exhaustif (il représente environ 3% de l'activité d'arthroplastie de hanche en France) et ne recense les données que d'une dizaine de centres volontaires, ce qui cause probablement un biais de sélection. Seul un certain type de chirurgiens participe à ce registre, alors que l'étude menée par l'Agence est menée sur tout le territoire, avec une puissance statistique qui n'est pas comparable. L'Agence a échangé sur cette étude avec la SOFCOT qui est partie prenante sur cette étude, avec un membre signataire de la publication.

Jean-Claude GHISLAIN ajoute qu'il y a actuellement des discussions avec eux pour identifier le moment où ces informations peuvent donner lieu à des recommandations. Même si à ce stade, cela paraît prématuré, se pose la question du délai à partir duquel des conséquences plus globales pourront être tirées. Il tient par ailleurs à signaler le caractère colossal de l'étude menée par l'évaluateur de l'ANSM. L'Agence seule ne pourra cependant pas mener les études qui auraient un intérêt majeur. Des expérimentations sont en cours pour valider des méthodes et déporter cette activité sur des partenaires. Une convention a d'ores et déjà été signée avec deux « plateformes » d'épidémiologie qui pourront à terme prendre en charge un certain nombre de ces études. Jean-Claude GHISLAIN ajoute que la loi présentée actuellement au Parlement prévoit de rendre obligatoire dans les établissements de santé un certain nombre de registres considérés comme majeurs. C'est une approche complémentaire, qui permet de disposer de données médicales précises. Progressivement, une caisse à outils se met en place pour permettre à l'Agence de répondre de la façon la plus appropriée possible à un certain nombre de questions majeures qu'on ne peut pas résoudre sur la base des notifications spontanées de vigilance.

Didier CUGY s'étonne qu'il ait été dit qu'il n'était pas possible d'avoir les identifications du matériel. En effet, toutes les boîtes sont flashées et comptabilisées. Didier CUGY s'étonne que ces bases de données ne soient pas exploitables.

L'évaluateur de l'ANSM précise que tout ce qui est flashé est enregistré au niveau du PMSI local de l'hôpital, dans le dossier du patient. L'étude a été menée sur des données nationales anonymisées et des informations agrégées sur l'ensemble de la facturation.

Jean-Claude GHISLAIN observe que l'identifiant unique pourra résoudre cette difficulté.

L'évaluateur de l'ANSM le confirme. Elle rappelle que les données de l'étude sont issues de bases de données initialement prévues pour la facturation puis le remboursement.

Jean-Claude GHISLAIN estime intéressant de disposer de données par familles de dispositifs. Il existe un vrai besoin de disposer de données macro sur l'état de l'art en France, afin de pouvoir effectuer notamment des comparaisons par rapport à la littérature.

Benyounes BELHANINI demande s'il existe des données issues d'études menées par des équipes dans les pays nordiques.

L'évaluateur de l'ANSM indique que quelques études ont été publiées récemment. Les registres nordiques atteignent 99 % d'exhaustivité. Un registre anglais, plus récent, offre la plus importante volumétrie en Europe. Ils disposent d'informations parfois plus précises, d'autres fois moins précises que celles de la France, et les études sont ainsi complémentaires des études françaises. A titre d'exemple, les études menées à partir de ce registre n'ont jamais mis dans le même modèle le couple de frottement et le mode d'ancrage, pourtant associés.

Jean-Claude GHISLAIN ajoute qu'un travail international de convergence des registres est mené dans les instances entre régulateurs internationaux.

Didier CUGY évoque la problématique du *big data* et de la centralisation des données. Il doit être possible d'imaginer des process autres que la centralisation, comme des systèmes collaboratifs dans lesquels il serait possible, à partir des agrégats, de redemander aux établissements de santé des informations qui seraient retransmises anonymement. La contrainte serait que cela nécessite une implication des professionnels locaux et des outils adaptés. Pour Didier CUGY, le risque de la centralisation est réel et nécessite une réflexion.

Jean-Claude GHISLAIN indique qu'il est nécessaire d'identifier la bonne méthode au regard de la question posée et des délais. L'Agence exploite les données existantes pour traiter les sujets dont elle a la responsabilité, mais n'est pas impliquée dans la gestion des données elles-mêmes.

L'évaluateur de l'ANSM précise que d'autres travaux vont suivre avec notamment une nouvelle étude qui va être conduite sur une cohorte de porteurs de prothèses de genoux (état de l'art, déterminants de la survie de la prothèse).

2 Point de suivi sur les dispositifs médicaux utilisés en néonatalogie et pédiatrie stérilisés à l'oxyde d'éthylène (information)

Cf. Annexe 2

Nicolas THEVENET rappelle que l'ANSM a lancé une opération de surveillance du marché portant sur les sondes de nutrition entérale utilisées en néonatalogie et pédiatrie et stérilisées à l'oxyde d'éthylène (OE), avec deux volets : connaître les produits stérilisés à l'OE et réaliser une analyse de l'application de la norme 10993-7 qui fixe notamment le taux d'OE, à travers une enquête auprès des fabricants ainsi qu'une campagne de contrôle par prélèvements auprès des industriels.

Les premiers résultats de cette opération de surveillance du marché avaient été présentés à la Commission en février 2014 et montraient notamment que 85 % des DM à usage unique étaient stérilisés à l'OE. Il n'existait pas d'alternative à cette technique de stérilisation à court terme. Il semblait que, dans l'application de la norme, les industriels ne prenaient pas ou prenaient peu en compte le poids de l'enfant et qu'il existait une disparité de la valeur d'OE résiduel sur ces produits dans les résultats des contrôles.

A l'issue de cette première phase, une deuxième campagne de contrôles avait été lancée et présentée en février 2015 à la Commission. Des recommandations aux industriels pour l'application de la norme ont été publiées en juillet 2014, en insistant sur la prise en compte du poids de l'enfant et l'utilisation concomitante des dispositifs stérilisés à l'OE, notamment en néonatalogie. La commission avait émis un avis favorable sur la publication d'un rapport de synthèse, sous réserve de la prise en compte de certaines remarques. Il était envisagé de fixer des conditions particulières d'utilisation de ces produits pour leur mise sur le marché et de s'impliquer dans le processus de révision de la norme.

L'Agence a recherché les meilleurs moyens pour fixer des conditions particulières d'utilisation de ces produits et a conclu qu'il était nécessaire :

- de privilégier l'accompagnement par des mesures visant à baisser les valeurs résiduelles d'OE pour les tout-petits plutôt que fixer un délai obligatoire de mise en conformité des produits par rapport à la norme ;
- de permettre la continuité des soins. Nicolas THEVENET rappelle en ce sens que l'Agence ne remet pas en cause le bénéfice de la stérilisation ;
- d'avoir un message clair vis-à-vis des acheteurs.

Un projet de décision de police sanitaire a été rédigé. L'Agence a engagé une phase contradictoire avec les représentants des fabricants, dont certains avaient été impliqués dans la campagne de contrôle, et des représentants des pharmaciens.

Un travail de coordination a été mené avec la DGOS afin que la décision de police sanitaire soit accompagnée d'une instruction vers les acheteurs, et permettre une communion d'actions.

L'Agence a également adressé un courrier à la Commission européenne pour dénoncer la norme et signaler qu'il existait un décalage entre ce qui était attendu et ce qui était écrit dans la norme. L'objectif est de faire modifier cette partie de la norme pour qu'elle soit le plus explicite possible.

Au final, une décision de police sanitaire a été signée le 10 septembre. Elle n'a pas encore été portée à la connaissance complète du public. Dès que cette décision sera rendue publique par le Journal officiel, le rapport de synthèse sur lequel la Commission a rendu un avis positif sera publié, avec l'instruction de la DGS/DGOS. La publication de la décision sera également accompagnée d'un document de questions/réponses (FAQ), destiné aux fabricants, distributeurs et mandataires pour la mise sur le marché de ces produits.

L'article 1 de la décision stipule que le fabricant fournit aux distributeurs et aux établissements de soins la valeur de la quantité résiduelle d'OE pour les dispositifs médicaux utilisés pour les nouveau-nés prématurés et les nourrissons. Cette fourniture d'information doit se faire au plus tard six mois après la date de publication : les fabricants et industriels disposent de six mois pour se mettre en capacité de mettre à la disposition des utilisateurs la valeur d'OE résiduelle.

Le terme « *utilisé chez le nouveau-né* » a été préféré à « *destiné au nouveau-né* », car beaucoup de dispositifs utilisés pour le nouveau-né ne sont pas forcément destinés à cette population par le fabricant. La difficulté pour les fabricants et industriels sera d'identifier les produits utilisés pour les nouveau-nés alors qu'ils ne les destinaient pas explicitement à cette population.

La note d'instruction DGS/DGOS ainsi que la FAQ mentionnent le fait qu'une forme d'accompagnement est attendue : dans le cadre du lancement de nouveaux appels d'offres, il y a une incitation pour les établissements de soins à choisir les dispositifs qui ont la valeur résiduelle en OE parmi les plus basses. L'objectif, dans cette démarche, est de responsabiliser fortement les industriels et d'exercer une pression sur les acheteurs pour faire baisser les taux d'OE résiduel.

Cette décision est générique et ne cible pas un fabricant plus qu'un autre. L'Agence se garde le droit de prendre une décision vis-à-vis d'un industriel qui serait très en décalage par rapport à ce qui est attendu. Un délai de six mois est prévu. L'Agence sera attentive à la mise en œuvre de ces obligations.

Yves CHANCERELLE peine à comprendre la mention « *Si le dispositif est utilisé moins de 24 h, la limite admissible correspond à la quantité maximale relarguée sur la durée d'utilisation* » dans l'article 1.

Nicolas THEVENET indique que cela renvoie à la norme qui définit 2 possibilités de mesure : par extraction totale ou simulation. Certains DM vont être utilisés sur une durée longue (> 24h), dans ce cas, la norme indique la marche à suivre, ce qui n'est pas le cas des DM utilisés moins de 24h, raison pour laquelle cette instruction a été ajoutée.

Yves CHANCERELLE demande si l'industriel devra établir des tableaux sur les quantités relarguées heure par heure sur les 24 premières heures.

Nicolas THEVENET répond par la négative. La norme stipule que le fabricant doit effectuer des mesures et déterminer une valeur et c'est celle-ci qui doit être restituée à l'acheteur. L'objectif étant de permettre les comparaisons entre dispositifs.

Joël ANCELLIN se déclare perplexe. En effet, habituellement, le fabricant décrit l'utilisation prévue pour son dispositif. Ce raisonnement subodore que l'utilisateur est à même de contrevenir à la définition de l'indication du fabricant.

Jean-Claude GHISLAIN observe que le plus souvent, le fabricant ne précise pas à qui les produits sont destinés. Le risque serait que les fabricants se protègent et affirment que l'usage chez les nouveau-nés n'avait jamais été prévu, ce qui pourrait conduire à une pénurie de produits.

Joël ANCELLIN demande si la visée d'utilisation chez les nouveau-nés pourrait induire chez le fabricant un *process* différent.

Nicolas THEVENET observe que la solution est de gérer les temps de désorption pour faire baisser le taux d'oxyde éthylène. Cette décision vise à faire réagir les industriels, qui doivent tenir compte du fait que leur produit est utilisé pour des nouveau-nés et nourrissons, ce qui n'était pas une évidence pour certains. L'Agence espère qu'ils changeront leur *process* de fabrication en travaillant sur le temps de désorption ou en modifiant leurs produits, l'OE s'accumulant plus particulièrement dans le plastique dur (modification de la conception pour certains matériaux ou passage aux produits irradiés). Cette décision vise à permettre une mutation en douceur, en préservant un maintien du soin. Les autres hypothèses de prise de décision, consistaient à fixer un délai pour que le produit soit conforme à ce qui est attendu, délai arbitraire qui n'aurait certainement pas été respecté.

Didier CUGY en déduit que la date de fabrication et le taux d'OE relargué apparaîtront sur les conditionnements.

Nicolas THEVENET confirme que la date apparaîtra sur le conditionnement. Le taux est en revanche dissocié de l'étiquetage et de la notice : elle devra être transmise dans un délai de six mois après publication de la décision. « Fournir » s'entend comme mettre à disposition ou mise à disposition lors des appels d'offres ou des achats. La décision n'oblige pas que l'information apparaisse sur l'étiquetage ou la notice.

Didier CUGY observe que s'il y a un transfert de responsabilité du vendeur vers l'acheteur, il s'agit de donner au cadre de santé ou à l'infirmière les moyens d'agir en pleine conscience et avec les bons moyens.

Nicolas THEVENET précise que cette information n'est pas fournie lot par lot. Le fabricant fournit à l'acheteur la valeur résiduelle d'OE qu'il a défini via la norme à la conception du produit. Celle-ci devrait être de l'ordre de quelques dizaines de microgrammes pour cette population. Sur la base de cette donnée, le fabricant doit faire en sorte qu'à aucun moment les dispositifs fabriqués ne présentent un taux d'OE supérieur à cette valeur. Par cette décision, cette valeur devient un des critères de choix que les pharmaciens acheteurs doivent intégrer lors de l'achat afin d'éviter que les utilisateurs finaux, n'aient à s'interroger sur la conformité des produits qui leur sont remis.

Etant donné que l'Agence a dénoncé la norme, elle dispose de la légitimité pour prendre une décision. Dans quelques années, si la norme est modifiée et que les industriels l'appliquent, cette décision pourra être suspendue.

Didier CUGY observe que l'article 1 évoque une utilisation chez le nouveau-né, nouveau-né prématuré et le nourrisson. Il s'interroge sur le rôle du pharmacien qui recevra des lots destinés à l'établissement de façon large, devra les trier pour alimenter son service de néonatalogie ou de pédiatrie.

Nicolas THEVENET indique la FAQ répond à l'ensemble de ces questions. Il ajoute que l'élément central est le choix du produit qui sera utilisé sur toute la durée du contrat pris avec le fabricant. Les produits utilisés actuellement ne seront pas complètement en adéquation avec la décision. En revanche, lorsque le pharmacien d'un établissement lancera un nouvel appel d'offres, il devra intégrer cette information et l'analyser dans son choix pour que les nouveaux produits du marché contiennent des valeurs résiduelles d'OE les plus faibles possibles pour une utilisation dans les services de néonatalogie. La mise en place de cette évolution nécessitera un certain temps. Elle conduit à mettre en concurrence les industriels sur ce paramètre. Les contrôles présentés à la commission en février 2014 et en février 2015 présentaient des taux à des valeurs très au-delà de ce qui était attendu.

Yves CHANCERELLE observe que le respect de cette norme deviendra très rapidement un argument de vente et permettra une émulation pour une baisse de ces taux.

Nicolas THEVENET confirme que c'est ce qui est attendu.

Jean-Claude GHISLAIN observe que cela devra en outre être vérifié par l'Agence.

Joël ANCELLIN demande si, à terme, les pharmacies devront disposer d'un système de mesure.

Nicolas THEVENET indique que ces techniques nécessitent un matériel spécifique et sophistiqué. L'objectif n'est pas de réaliser ces contrôles à l'intérieur d'un établissement de soins.

Yves CHANCERELLE ajoute que rien n'empêchera le pharmacien dans un établissement hospitalier de demander une analyse d'échantillons.

Jean-Claude GHISLAIN précise qu'il est possible de demander un contrôle par un laboratoire indépendant dans le cadre d'un appel d'offres.

Nicolas THEVENET confirme qu'il existe en France des laboratoires indépendants susceptibles d'effectuer ce type de mesures.

Noël AMOUROUX quitte la séance à 12 heures 15.

Nicolas THEVENET tient à remercier la Commission pour les échanges qui ont permis à l'Agence de rechercher les meilleures solutions dans la conduite de ce sujet long et complexe.

3 Point d'actualité réglementaire (information)

3.1 Point d'information sur le cœur artificiel total CARMAT

Brigitte HEULS indique que l'étude préliminaire de faisabilité d'implantation du cœur artificiel CARMAT, est toujours en cours.

Il était prévu d'inclure 4 patients dans l'étude en cours. A ce jour, parmi les 3 patients ayant reçu le cœur artificiel, 2 sont décédés et le troisième se porte bien. L'essai avait été suspendu du fait du décès du second patient.

A ce jour, l'Agence n'a pas encore reçu de demande d'autorisation de reprise de l'essai. Quelques ajustements ont été effectués sur le cœur artificiel pour pallier les constats établis après les deux décès. La société Carmat travaille pour corriger les constats établis à l'issue du deuxième décès.

Jean-Claude GHISLAIN observe qu'il s'agit d'un exemple très concret de problématique d'innovation pouvant placer l'Agence dans une situation difficile. C'est la raison pour laquelle l'Agence avait ouvert un guichet dédié aux porteurs de projets innovants de façon à faciliter l'accès à l'innovation – l'un des objectifs de l'Agence – et à préparer l'Agence à appliquer ses évaluations à des sujets sensibles du fait de leur caractère innovant (valves percutanées, etc.).

Ce sujet est emblématique, car l'Agence est en contact avec l'équipe du Professeur Carpentier depuis 7 ou 8 ans. L'équipe est en effet régulièrement venue présenter ses avancées et échanger de sorte l'Agence a pu suivre ce projet spécifique au fil de son évolution et avoir tous les éléments nécessaires à son évaluation au moment du dépôt de demande d'autorisation

Brigitte HEULS précise que c'est pour cette raison que dans un premier temps l'Agence a autorisé un protocole d'étude de faisabilité ne portant que sur quatre patients, sa mission première restant d'assurer la sécurité des patients inclus dans l'essai clinique, face à un produit avec autant d'incertitudes. A titre d'exemple, elle indique que des essais ont été menés sur des animaux, donc quadrupèdes, et que l'implantation chez l'homme, bipède, change de manière significative la problématique du débit sanguin. L'Agence travaille en étroite collaboration avec des experts présentant des compétences variées : cardiologues, hématologues, ingénieurs en électronique, bio-mécaniciens, etc.

Joël ANCELLIN demande si une internationalisation de ces essais est envisagée, et à quelle échéance.

Brigitte HEULS indique qu'aujourd'hui les essais cliniques sont autorisés par chaque Etat membre et qu'à sa connaissance l'essai n'est pas déposé ailleurs qu'en France. Mais la réglementation européenne est en cours d'évolution. A terme, il est envisagé une centralisation de l'évaluation des dossiers pour des évaluations multicentriques.

3.2 Substances CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique) ou perturbateurs endocriniens dans les dispositifs médicaux

Jean-Claude GHISLAIN observe qu'en juin 2015, le Conseil des ministres européens a pris une position qui permettra d'ouvrir les discussions avec le Parlement (trilogue) pour aboutir à une publication du règlement début 2016. La présentation se limite au cadre des risques généraux horizontaux traités par la Commission. Ces principaux éléments attendus devraient aboutir dans un texte publié en 2016 pour une application obligatoire dans les trois années suivantes.

Il est précisé que, dans la conception et la fabrication des dispositifs médicaux, il faut réduire autant que possible le risque posé par des substances, des produits de dégradation, etc., avec une attention particulière pour les substances CMR et les perturbateurs endocriniens.

Le Parlement a fait une proposition plus ferme, considérant qu'au bout des trois ans accordés pour l'application du nouveau règlement, il ne faudra plus utiliser de substances CMR ou perturbateurs endocriniens à plus de 0,1 % en poids dans les différents constituants d'un dispositif médical. Ce taux correspond à celui que *Reach* a retenu pour les évaluations de substances dangereuses. Si au terme des 3 ans, certains dispositifs indispensables et sans alternatives ne peuvent atteindre ce taux, la Commission européenne aura la capacité d'accorder des dérogations pour une durée maximale de quatre ans renouvelable.

L'Agence ne pourra intervenir que lorsqu'un cadre clair sera défini, c'est-à-dire au terme des 3 ans qui suivent la publication du nouveau règlement.

Il existe par ailleurs un aspect « étiquetage » : tout produit qui contient un perturbateur ou une substance CMR à plus de 0,1 % devra le mentionner sur son étiquetage. Pour les produits destinés aux enfants ou aux femmes enceintes, le parlement devra par ailleurs apporter la justification de l'intérêt de l'utilisation de ces substances dans les produits. Le Parlement a prévu la même approche, sous réserve que le produit ait une dérogation, car ce taux ne devra plus être plus autorisé.

Il faudra donc attendre la fin des trilogues pour connaître les dispositions finales qui seront adoptées.

En ce qui concerne le risque radiogène était déjà pris en compte dans la réglementation actuelle. Il est indiqué explicitement qu'il faut ajouter aux exigences propres du dispositif médical les exigences de la directive EURATOM révisée et en cours de transposition. D'autres débats ont eu lieu, notamment sur le niveau de classification. La France souhaitait par exemple que la radiothérapie passe en classe 3 (la plus élevée) pour que des informations précises soient fournies sur chaque nouveau produit arrivant sur le marché. A ce stade, cette proposition n'a pas été retenue par le Conseil.

Enfin, la prise en compte de la sécurité dans les systèmes électroniques, informatiques, etc. se renforce. Le fabricant devra intégrer à son dispositif les notions de protection contre les accès non autorisés et la prise en main à distance de certains systèmes électroniques.

3.3 Nouveau règlement EURATOM

Nicolas THEVENET fait état d'échanges entre l'ANSM et l'ASN (Autorité de sécurité nucléaire), chargée de piloter la transposition de la nouvelle directive EURATOM de radioprotection sur le secteur nucléaire et celui des produits de santé, auxquels sont conviés le ministère de la Santé et différentes autres institutions du secteur (IRSN notamment). Cette nouvelle directive reste sur les deux grands principes de justification et d'optimisation. Jusqu'à présent, la partie *Justification de l'acte* était très peu en lien avec les dispositifs médicaux, qui relevaient principalement de la responsabilité du prescripteur et de l'utilisateur des machines. La partie *Optimisation* avait un impact sur les produits de santé, car elle demandait au fabricant de prévoir les outils permettant d'optimiser les examens (protocoles standards pour régler au mieux la machine vis-à-vis d'un patient en fonction de sa taille, de sa corpulence et de l'acte réalisé).

Cette nouvelle directive va plus loin sur la partie *Justification*. Il s'agit de faire en sorte que pour justifier d'un acte, les utilisateurs puissent disposer de la part du fabricant d'informations sur l'évaluation clinique. La modalité selon laquelle ces informations pourront arriver à l'utilisateur est en cours de définition. Il faudra que le fabricant s'appuie sur les données déjà collectées dans le cadre de l'évaluation clinique de chaque dispositif médical, sous réserve qu'elles soient suffisantes.

La nouvelle directive prévoit également une « obligation de maintenance », qui s'intéresse aux essais de réception. Il est demandé pour chaque produit émettant des rayonnements ionisants d'avoir un essai de réception, ce qui n'est pas forcément le cas aujourd'hui. Il sera demandé au fabricant *a minima* de fournir les conditions d'un essai de réception sur sa partie. Des réflexions portent sur ce que recouvre l'essai de réception : recevoir le produit, en connaître les caractéristiques, intégrer la notion de maintenance, intégrer la notion de contrôle de qualité, etc. pour faire en sorte que la passation s'effectue dans les meilleures conditions possible.

Joël ANCELLIN en déduit que l'industriel indiquera que pour un dispositif d'imagerie, il faut utiliser un type d'incidence et de réglage.

Nicolas THEVENET observe que cela ne serait pas aussi précis. Une notice d'utilisation d'un produit d'imagerie médicale est aujourd'hui très large en termes de destination. L'idée est que le fabricant fournisse au cliniciens des informations sur ce qu'il a fait dans le cadre du marquage CE, les références disponibles dans la littérature sur la destination du produit. Nicolas THEVENET estime que cela aura d'autant plus d'intérêt pour les produits innovants et non standardisés.

Joël ANCELLIN observe que ces données commencent à être intégrées aujourd'hui.

Nicolas THEVENET indique que cette évolution se fera dans un cadre réglementaire. Elle est plus compliquée pour l'imagerie, avec des produits de très grande multimodalité. La tendance actuelle est positive.

Jean-Claude GHISLAIN observe que, pour l'Agence, cela imposera une nouvelle approche d'expertise, commune avec d'autres institutions (ASN, IRSN).

4 Présentation du bilan et de la réforme des commissions consultatives de l'ANSM (information)

Jean-Claude GHISLAIN rappelle que l'ANSM compte aujourd'hui quatre commissions, dont l'objectif est d'apporter un avis collégial complémentaire aux expertises diverses et à l'évaluation interne de ses équipes sur certaines questions qui le nécessitent.

Le bilan de l'enquête est globalement positif. Les commissions ont rendu des avis sur des sujets à fort impact de santé publique. Ces commissions ont permis de rendre publiques beaucoup d'informations.

Le taux de participation à l'enquête s'élève à 73 % (71 % pour la Commission de prévention des risques liés à l'utilisation des catégories de produits de santé).

Les missions des commissions n'ont pas fait l'objet de débats. Les typologies de dossiers correspondaient aux périmètres des commissions.

Toutes commissions confondues, 70 % des membres de commissions ont estimé disposer des compétences appropriées pour travailler au sein de la commission. La diversité des sujets a pu poser problème, mais les commissions ont globalement pu travailler correctement. La venue d'experts externes dans les commissions a été jugée utile à 51 % et pertinente à 44 %.

Sur le déroulement et l'organisation des séances, on observe une satisfaction de 80 % sur la présentation de sujets d'ordre général et sur les retours sur les suites données aux avis, ce qui laisse une marge de progrès. Le partage des informations entre les différentes commissions est jugé satisfaisant à 73 %. Le format et le contenu des dossiers présentés sont appréciés à 92 %. La qualité scientifique est jugée satisfaisante à 75 % et reste perfectible.

Les points d'amélioration sont assez communs à l'ensemble des commissions.

Les informations fournies semblent pertinentes, mais ne sont pas toujours jugées complètes.

En termes de pistes d'évolution, la préoccupation première est le respect du calendrier initial et la mise à disposition des dossiers. Il est prévu d'inscrire à l'ordre du jour de chaque commission un point sur l'actualité, de prévoir plus de retours sur les avis rendus, et de favoriser les échanges entre commissions, voire de prévoir la présence en commission d'un représentant d'une autre commission.

La commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque est fortement alimentée, car elle a à traiter l'accès précoce aux médicaments (Autorisations temporaires d'utilisation, Recommandations temporaires d'utilisation). Ses ordres du jour sont ainsi assez conséquents. La commission de suivi du rapport bénéfice/risque et la commission de prévention des risques liés à l'utilisation de catégories de produits de santé reçoivent des flux de dossiers beaucoup moins réguliers. Ces deux commissions sont des commissions qui traitent de dossiers liés à des produits déjà sur le marché, qui aboutissent à des conclusions sur l'acceptation du rapport bénéfice/risque. En outre, s'il était prévu que la commission de suivi B/R évoque des produits précis et que la commission de prévention évoque de grandes catégories de produits, au final, leurs approches ne sont pas fondamentalement différentes. Le directeur général de l'ANSM a donc pris la décision de fusionner ces deux commissions, en revoyant la composition de la commission de suivi du rapport bénéfice/risque pour y ajouter de nouvelles compétences.

La commission initiale passera de 14 à 16 membres. Ses missions sont globalement inchangées.

La commission de suivi passera de 14 à 18 membres, avec un renforcement des compétences dans le domaine de la médecine générale et dans le domaine des dispositifs médicaux. Elle assumera les missions des deux commissions fusionnées et pourra amener des sujets en matière de rupture de stock, de suivi de RTU et d'élaboration de recommandations en vue de la mise en place de mesures de prévention et de minimisation des risques liés à l'utilisation de produits de santé

La Commission des stupéfiants et psychotropes reste inchangée.

L'appel à candidatures a été lancé. Le jury de sélection se tiendra pendant l'automne.

Jean-Claude GHISLAIN espère vivement que certains des membres de la commission souhaiteront continuer à contribuer aux travaux de l'Agence, qui aura des besoins spécifiques en matière de prévention de certains risques et n'exclura pas non plus de recourir à des CSST sur des thématiques particulières.

Au nom du directeur général, Jean-Claude GHISLAIN remercie les membres de la commission pour leur contribution au cours de ces trois années, sur des sujets intéressants et complexes. L'Agence aura probablement besoin, y compris hors commission, de compétences comme celles des membres de cette commission, mais elle doit optimiser ses processus, avec des ressources limitées.

Joël ANCELLIN demande un point d'étape sur la réforme potentielle des vigilances sanitaires.

Jean-Claude GHISLAIN observe que cette réforme prend du temps, les travaux sont en cours.

Joël ANCELLIN remercie tous les membres pour leur participation et se déclare très heureux des échanges qui s'y sont tenus, avec une réelle diversité dans les approches.

Jean-Claude GHISLAIN indique avoir reçu un message d'Amédée Muller, représentant d'une association de patients, espérant avoir pu jouer son rôle et heureux d'avoir pu participer à cette commission. Serge Boarini avait des impératifs et n'a pu être présent lors de cette séance.

Didier CUGY en tant que médecin libéral généraliste, remercie l'ANSM pour ces trois années de travaux enrichissants. Il regrette que, sur des sujets difficiles (phtalates, perturbateurs endocriniens, amalgames dentaires, rayonnements ionisants, etc.), qui paraissent évidents à l'Agence, la perception ne soit pas la même sur le terrain. Il avait demandé à ce que les informations soient transférées au service médical pour sensibiliser les médecins-conseils de l'Assurance-maladie. Le corps médical se trouve confronté à des difficultés avec la problématique liée aux excipients à effet notable lors de la substitution des médicaments génériques. La réalité du terrain n'est pas toujours simple à concilier avec les obligations réglementaires des instances de régulation. Il est ainsi indispensable que la connaissance soit transférée.

Jean-Claude GHISLAIN indique que l'Agence a bien noté cette difficulté et regarde comment améliorer l'information dans le répertoire des génériques, auprès des professionnels de santé et de nos partenaires institutionnels, notamment sur la question de la substitution.

Benyounes BELHANINI se déclare satisfait de ces trois années de travaux sur des sujets intéressants, avec des échanges de bon niveau.

En l'absence de questions diverses, la séance est levée à 13 heures.

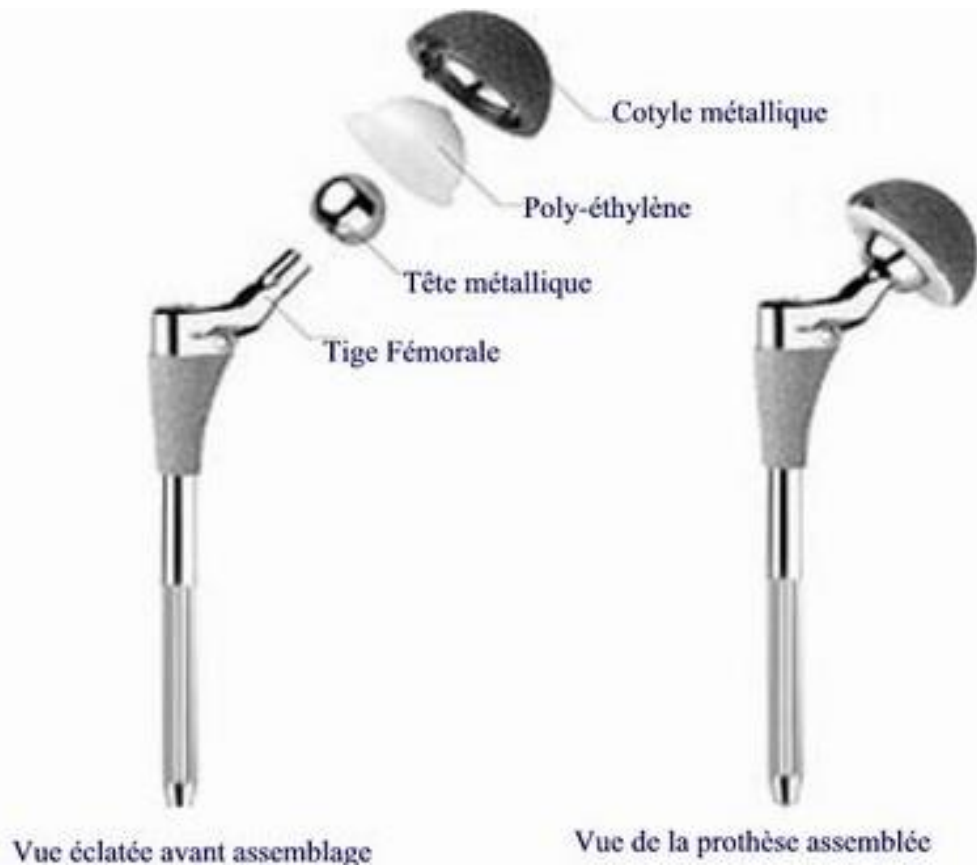
Etude des déterminants de la survie prothétique des Prothèses Totales de Hanche

Contexte 1/2

- ◆ Dispositifs médicaux implantables sous surveillance :
 - Produits de comblement des rides
 - Prothèses mammaires
 - **La Prothèse de Hanche (PTH)**
 - Sondes de défibrillation, défibrillateurs implantables
 - Valves cardiaques

Contexte 2/2

- ◆ La Prothèse de Hanche (PTH) : +10% en 4 ans



Problématique 1/2

- ◆ Nécessité de ré-intervention = révision prothétique
 - Motifs à court terme = infection, rupture (post-trauma), anomalie de pose
 - Motif principal à long terme = descellement aseptique [Delaunay-2013]
- ◆ Durée de vie de l'implant (= survie prothétique)
- ◆ Taux de révision : 1% à 1,5% par an [Registres nordiques - 2011]
- ◆ Taux de morbidité post-opératoire > primo-implantation [Lui-2013]
- ◆ Sujets implantés : avec comorbidités associées de + en + nombreuses et complexes [Villanueva-2012]

Problématique 2/2

- ◆ Pas d'études sur large population avec indication non traumatique, ni cancer osseux

- ◆ Les facteurs pronostics de la révision prothétique :
 - **Caractéristiques des patients** : âge, sexe, co-medications [Review-Prokopetz-2012]

 - **Caractéristiques du séjour de pose** : secteur public ou privé, volume d'activité de PTH de l'hôpital [Registre britannique-2012]

 - **Caractéristiques des PTH** : ciment oui/non [MétaA-Abdulkarim-2013], cimenté avec vs sans antibiotique [Wang-2013], couple de frottement [Registre Néo Zélandais-2012]

- ◆ MAIS
 - Petites cohortes
 - Résultats divergents ...
 - Pas de comparaison des PTH non cimentée vs cimentée avec antibio et non cimentée vs cimentée sans antibio

Objectifs

Etudier, à partir d'une **large population** de sujets porteurs de PTH pour **une cause ni traumatique, ni cancéreuse**, les relations entre **les caractéristiques de la PTH** (couple de frottement et mode d'ancrage) **et la survie prothétique**, à court terme, **en prenant en compte** les facteurs de risques révision de PTH (âge, sexe, comorbidités, comédications, caractéristiques du centre de pose, ...)

Méthodes

1- Design de l'étude :

Etude de survie prothétique sur une cohorte rétrospective.

2- Données sources :

SNIIRAM : Système National d'Informations Inter-régimes de l'Assurance Maladie = DCIR (Données de Consommation Inter-Régimes : -3ans + année en cours) + PMSI (Programme de Médicalisation des systèmes d'informations 2006 à 2012)

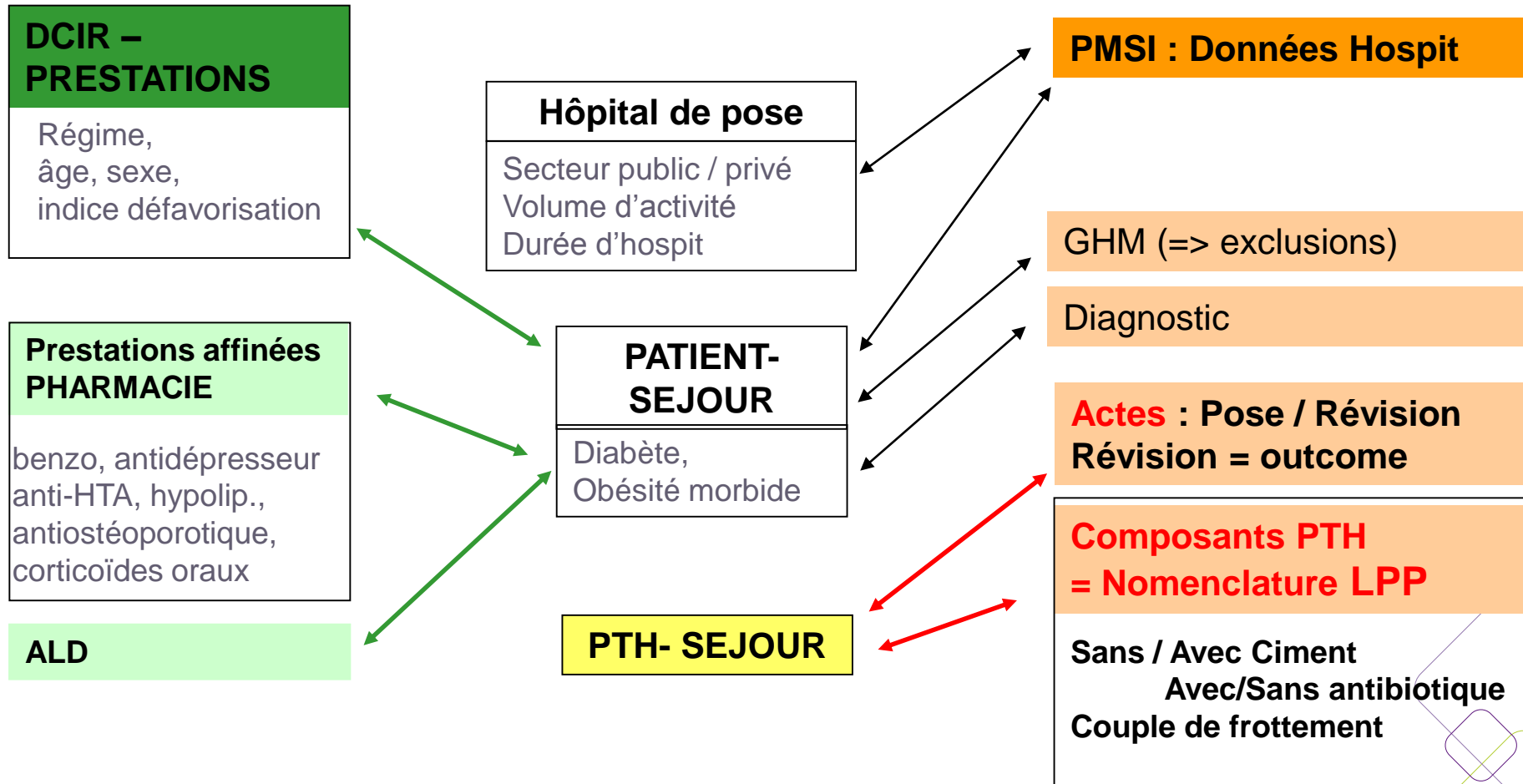
3- Population d'étude :

Patients 40ans+, résident français, RG, ayant reçu une PTH (hors trauma ou cancer) entre le **01/04/2010** (covariables) et le **31/12/2011**.

Méthodes

Sélection des patients - Variables – Outcome

SNIR-AM 2010-2012



Méthodes

1- Design de l'étude :

Etude de survie prothétique sur une cohorte rétrospective

2- Données sources :

SNIIRAM : Système National d'Informations Inter-régimes de l'Assurance Maladie = PMSI (Programme de Médicalisation des systèmes d'informations 2006 à 2012) + DCIR (Données de Consommation Inter-Régimes : -3ans + année en cours)

3- Population d'étude :

Patients 40ans+, résident français, RG, ayant reçu une PTH (hors trauma ou cancer) entre le **01/04/2010** (covariables) et le **31/12/2011**.

4- Critère de jugement : révision de la PTH

5- Période d'étude : patients inclus suivi jusqu'au **31/12/2013**

(Date de fin de suivi : evt // Décès - DDN - 31/12/2013)

Méthodes

Population d'étude - Flow chart

Population initiale - N=220 047

Résidents français (hors DOM), de 40 ans ou plus, ayant eu un séjour avec facturation de code LPP PTH et codage d'un acte d'arthroplastie de hanche, entre le 01/04/2010 et le 31/12/2011, tous régimes d'assurance maladie, non décédés lors du séjour de pose et ayant eu au moins un remboursement par l'AM, après le séjour de pose. (Nb décès=2709)

Pop Source

N= 182 542

Non éligibles – N=37 505

- Régimes RSI ou MSA ou multirégimes – N=37 492 (16%)
- Jumeaux – N=13 ($0,8 \cdot 10^{-4}$)

Non inclusions - N=75 160

- Cause traumatique – N=47 469 (25%)
- Tumeur osseuse – N=56 ($6,7 \cdot 10^{-4}$)
- Révision (N=16 991) ou pose antérieure (N=9 788), observée dans le PMSI entre 2006 et la période d'inclusion
- Pose bilatérale simultanée (même séjour) – N=856 (0,7%)

Pop incluse

N= 107 382

Caractéristiques des PTH indéterminées - N= 7 191

Pop analysée

N= 100 191

Méthodes - Stratégie d'analyse

- 1- Description de la population d'étude, des séjours et des PTH, tous sujets et par sexe
- 2- Analyses univariées des facteurs associés à la survie prothétique (facteurs « patient », « Hôpital », « PTH »)
- 3- Analyses multivariées des facteurs associés à la survie prothétique et étude des interactions (entre mode d'ancrage et respectivement le sexe / l'âge / le couple de frottement) (Cox)

Résultats Descriptifs 1/3

Caractéristiques de la population à baseline

- ◆ N=100 191 -
- ◆ Age moyen = 70 ans +/- 11ans
- ◆ Femmes = 57% de la cohorte, plus âgées que les hommes

Comédications

- ◆ Benzodiazépines : 37% (43% Femmes vs 29% Hommes)
- ◆ Antidépresseurs : 15% (20% Femmes vs 9% Hommes)
- ◆ Antiostéoporotiques : 9% (14% Femmes vs 1.5% Hommes)

Centre de pose

- ◆ Pose en secteur privé : 66% des PTH posées
- ◆ Centres avec activité >16actes/mois : 65% des poses

Résultats Descriptifs 2/3

Caractéristiques des PTH d'inclusion

		Tous les sujets N=100 191 %	Hommes N=43 450 %	Femmes N=56 741 %	p H/F
Ancrage	Sans ciment	74.8	79.7	71.0	***
	Avec ciment, sans antibiotique	3.8	2.9	4.5	
	Avec ciment, avec antibiotique	21.4	17.3	24.6	
Couple	Céramique-Céramique	40.9	46.6	36.5	
	Céramique-Polyéthylène	20.8	19.7	21.6	
	Métal-Métal	4.4	5.7	3.3	***
	Métal-Polyéthylène	33.9	27.9	38.5	

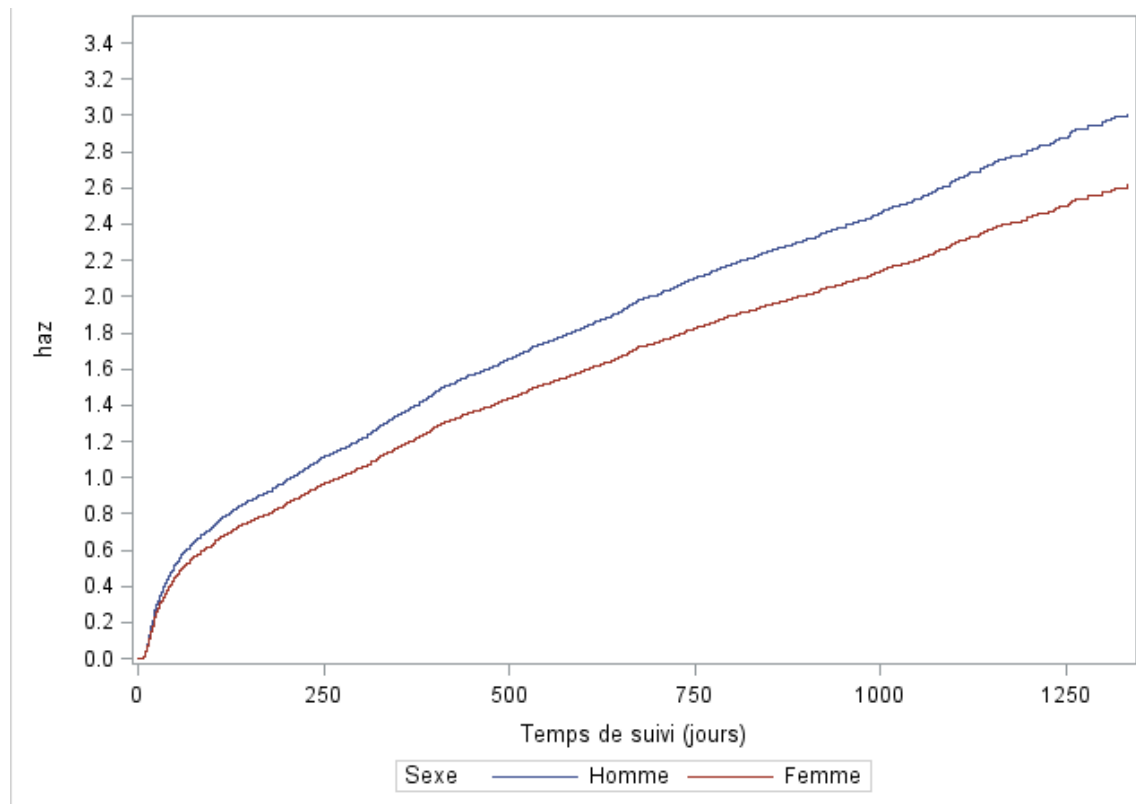
p H/F : p de comparaison hommes versus femmes (Chi2)

***: $p < 0,001$ / **: $0,001 < p < 0,01$ / *: $0,01 < p < 0,05$ / NS = non significative

Résultats descriptifs 3/3

Suivi longitudinal

- ◆ Suivi médian de 33 mois (IIQ=[27-39])
- ◆ 3182 (3.1%) révisions prothétiques durant le suivi (42% reprises totales)



Résultats Associations 1/3

Associations avec le mode d'ancrage

◆ Caractéristiques des patients

- sexe : PTH cimentées chez 17% Hommes vs 25% Femmes
- âge : PTH cimentées chez 14% [40-60[vs 30% des 75ans et +
- comédications

◆ Centre de pose

PTH cimentées avec antibio :

- 21% en secteur privé vs 23% en secteur public
- 22% dans centres >16 actes /mois vs 16% centres <8 actes /mois

Résultats Associations 2/3

Associations avec le Couple de frottement

◆ Caractéristiques des patients

- CoC et MoM = majoritairement implantées :
 - chez les hommes (47% d'hommes ont CoC et 6% MoM vs 37% et 3% de femmes respectivement) et
 - chez les jeunes : 64% des 40-60 ans ont CoC et 10% MoM vs 20% et 1% de plus de 75 ans

◆ Co-médications

- patients sous antiostéoporotiques et ceux sous antihypertenseurs : plus de MoP.
- Les patients sous corticoïdes oraux: plus des CoC.

◆ Caractéristiques centre de pose

- CoC : plus posés dans le secteur privé et MoM dans le public.

Résultats Associations 3/3

Associations des caractéristiques prothétiques entre elles

	(N)	Mode d'ancrage			P Chi2
		Sans ciment %	Avec Ciment sans antibiotique %	Avec Ciment avec antibiotique %	
Couple					
CoC	41 000	88.7	3.2	8.1	***
CoP	20 827	72.0	3.5	24.5	
MoM	4 381	74.7	2.5	22.7	
MoP	33 983	59.7	4.9	35.4	

p d'association: *** = $p < 0,001$ / ** = $0,001 < p < 0,01$ / * = $0,01 < p < 0,05$ / NS = non significative

Résultats Survie 1/2

Associations Caractéristiques des patients et des centres

		N	ANALYSES UNIVARIEES			ANALYSE de SURVIE prothétique				
			PTH révisées (N=2428)			Modèles de COX				
			%	p Chi2	HRb	UNIVARIE (N=100 191) (IC 95%)	p Wald	HRa	MULTIVARIE complet (N=100 191) (IC 95%)	p Wald
Sexe	Homme	(43 450)	2.5	.03	1.10	(1.03-1.19)	*	1.15	(1.07-1.24)	***
	Femme	(56 741)	2.3		1	réf.		1	réf.	
Classe d'âge	[40-60[(18 934)	2.9	<.001	1.25	(1.14-1.36)	***	1.19	(1.08-1.31)	***
	[60-75[(44 805)	2.4		1	réf.		1	réf.	
	>=75	(36 452)	2.2		0.89	(0.82-0.96)		0.90	(0.82-0.98)	
Traitements										
Benzodiazépines	non	61431	2.8	<.0001	1	réf.	***	1 réf.		***
	oui	35618	3.8		1.34	(1.25-1.44)		1.25	(1.16-1.35)	
Antidépresseurs	non	78257	2.9	<.0001	1	réf.	***	1 réf.		***
	oui	13764	4.6		1.57	(1.44-1.71)		1.46	(1.34-1.61)	
Antiostéoporotiques	non	84071	3.2	0.46	1	réf.	NS	1 réf.		
	oui	7950	3.3		1.04	(0.92-1.18)		1.08	(0.95-1.23)	NS
Corticoïdes oraux	non	78183	3.0	<.0001	1	réf.	***	1 réf.		***
	oui	13838	4.0		1.34	(1.23-1.47)		1.30	(1.18-1.42)	***
Volume de poses (actes/mois)	>16	(5 593)	2.2	<.001	1	réf.	***	1	réf.	
	8-16	(85 258)	2.6		1.18	(1.08-1.29)		1.16	(1.06-1.27)	
	<8	(9 340)	3.2		1.38	(1.22-1.56).		1.34	(1.18-1.52)	

*** : p<0,001 / **: 0.001≤p<0.01 / *: 0.01≤p<0.05 / NS : non significative

HRb : HR brut du modèle de COX univarié pour la variable étudiée

HRa : HR ajusté du modèle de COX complet (= ensemble des variables du tableau gardées dans le modèle)

Résultats Survie 2/2

Associations Caractéristiques des PTH - Survie prothétique

		ANALYSES UNIVARIEES PTH révisées (N=2428)			ANALYSE de SURVIE prothétique Modèles de COX					
		(N)	%	p Chi2	UNIVARIE (N=100 191)			MULTIVARIE complet (N=100 191)		
		(N)	%	p Chi2	HRb	(IC 95%)	p Wald	HRa	(IC 95%)	p Wald
Mode d'ancrage	Sans ciment	(74 917)	2.6	<.001	1	réf.	***	1	réf.	***
	Avec ciment, sans antibiotique	(3 807)	2.5		0.95	(0.79-1.14)		0.98	(0.81-1.18)	
	Avec ciment, avec antibiotique	(21 467)	1.9		0.74	(0.67-0.81)		0.77	(0.70-0.85)	
Couple frottement	CoC	(41 000)	2.5	.03	1.11	(1.03-1.21)	**	1.01	(0.92-1.12)	NS
	CoP	(20 827)	2.4		1.03	(0.93-1.14)		1.01	(0.91-1.12)	
	MoM	(4 381)	2.8		1.32	(1.12-1.56)		1.20	(1.01-1.43)	
	MoP	(33 983)	2.3		1	réf.		1	réf.	

*** : p<0,001 / **: 0.001≤p<0.01 / *: 0.01≤p<0.05 / NS : non significative

HRb : HR brut du modèle de COX univarié pour la variable étudiée

HRa : HR ajusté du modèle de COX complet (= ensemble des variables du tableau gardées dans le modèle)

CoC : Céramique-Céramique / CoP: Céramique-Métal / MoM : Métal-Métal / MoP : Métal-Polyéthylène

Etude des interactions : interaction avec le sexe :

Chez les hommes : HRa=0.86 (0.74-1.00)

Chez les femmes : HRA=0.68 (0.60; 0.77)

Discussion 1/2

- Taux de révision prothétique : 3.1% (suivi médian 33 mois) [Registres]
- Relation entre le cimentage de la PTH et la survie prothétique à court terme, indépendamment du couple de frottement de la PTH et des facteurs de risques de révision prothétique, sur large cohorte, à l'échelle populationnelle [Registres NZ et Suède]
- Relations avec facteurs de risque établis : âge & sexe [Eskelinen 2005 - Corten 2010]
- Pas de relation avec le couple de frottement [≠ Topolovec 2014]
- Révisions prothétiques précoces (infection, rupture suite à un traumatisme, anomalie de pose, «mauvaise prothèse) :
 - Effet du ciment avec antibiotique ~ révisions pour cause infectieuse
 - Effet des benzo ~ révisions pour cause traumatique
- Relation avec le volume d'activité du centre poseur [Registre UK]

Discussion 2/2

Limites de l'étude

- Caractéristiques prothétiques manquantes pour 7191 sujets (7%)
- Bilatéralité
Données manquantes => erreurs de classement : non différentielles
- Facteurs de Confusion résiduels non pris en compte

Conclusion

- ◆ PTH cimentées avec antibiotique dans le ciment = de meilleur pronostic pour la survie prothétique à court terme, après ajustement sur les autres facteurs de risque connus de révision prothétique.
- ◆ Relation particulièrement marquée chez les femmes.
- ◆ Rôle de la qualité osseuse dans cette relation reste à déterminer.
- ◆ Aucun des 4 couples de frottement significativement de meilleur pronostic qu'un autre (tendance négative pour MoM).
- ◆ Suivi de cette cohorte dans les années à venir => éléments quant à la survie prothétique et les facteurs associés, à plus long terme.



**MERCI
POUR VOTRE ATTENTION**

Dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène utilisés en néonatalogie et en pédiatrie

Saint Denis, le 08 octobre 2015

Nicolas THEVENET, Directeur Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques

DM stérilisés à l'oxyde d'éthylène

Opération de surveillance du marché portant sur les sondes de nutrition entérale utilisées en néonatalogie et pédiatrie et stérilisées à l'oxyde d'éthylène (OE).

Deux volets :

- Utilisation des DM stérilisés à l'OE : enquête auprès des services utilisateurs.
- Etude sur l'application de la norme NF EN ISO 10993-7 fixant entre autre, le niveau résiduel d'OE après stérilisation :
 - Enquête fabricants sur la mise en œuvre des exigences de la norme,
 - Campagnes de dosages de l'OE résiduel sur des sondes de nutrition de 11 fabricants présents sur le marché.

DM stérilisés à l'oxyde d'éthylène

Commission de prévention des risques de février 2014

Premiers résultats de la surveillance du marché :

- 85 % des DM à usage unique sont stérilisés à l'OE. Pas d'alternative à courts termes.
- Application de la norme NF EN ISO 10993-7 :
 - Calcul des limites admissibles : non prise en compte de la spécificité de la population de néonatalogie et pédiatrie.
 - Dosages des résidus : grande disparité des résultats et pour certaines sondes, niveaux élevés compte tenu de la population cible.

DM stérilisés à l'oxyde d'éthylène

Commission de prévention des risques de février 2015

Poursuite de l'action de l'Agence :

- Application de la norme NF EN ISO 10993-7 :
 - Publication d'un rappel à la réglementation en juillet 2014.
 - Dosages des résidus sur des sondes prélevées en établissements de santé : baisse des niveaux de résidus, mais restent élevés dans certains cas.
- Prévisions
 - Publication du rapport de synthèse (avis favorable de la Commission),
 - Fixation de conditions particulières de mise sur le marché des DM stérilisés à l'OE utilisés en néonatalogie et pédiatrie.
 - Norme ISO 10993-7 : implication dans le processus de révision.

DM stérilisés à l'oxyde d'éthylène

Prochainement :

- Publication du rapport de synthèse,
- Signature d'une décision de police sanitaire fixant des conditions particulières de mise sur le marché et de distribution de certains dispositifs médicaux stérilisés à l'oxyde d'éthylène (après période de contradictoire) :
 - En attente de publication au JORF,
 - Accompagnée d'une instruction de la DGS/DGOS pour sa prise en compte par les acheteurs des établissements de santé.

DM stérilisés à l'oxyde d'éthylène

La décision prévoit que :

Article 1 – Le fabricant qui met sur le marché un dispositif médical stérilisé à l'oxyde d'éthylène ayant un contact avec le patient, fournit aux distributeurs et aux établissements de santé qui l'utilisent chez les nouveau-nés, nouveau-nés prématurés et nourrissons, la valeur de la quantité résiduelle d'oxyde d'éthylène qu'il a définie comme limite admissible et qu'il garantit au moment de la mise sur le marché de son dispositif.

Parmi les limites admissibles définies par le fabricant, la quantité résiduelle d'oxyde d'éthylène visée correspond à la quantité maximale de résidus relargués sur les premières 24 h de la période d'exposition (μg par dispositif). Si le dispositif est utilisé moins de 24 h, la limite admissible correspond à la quantité maximale relarguée sur la durée d'utilisation.

Article 2 – Les dispositions de l'article 1 sont applicables au plus tard 6 mois après la date de publication de la présente décision au Journal Officiel de la République Française.

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.