

Conséquences de la nouvelle réglementation européenne sur l'utilisation des DM contenant des métaux sur notre pratique quotidienne

Philippe Tracol

Orthorisq

Orthorisq 13 novembre 2023



Cobalt in orthopaedic implants

New EU regulation

REGULATIONS

COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2020/217

of 4 October 2019

amending, for the purposes of its adaptation to technical and scientific progress, Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council on classification, labelling and packaging of substances and mixtures and correcting that Regulation

L 130/18

EN

Official Journal of the European Union

24.4.2020

REGULATION (EU) 2020/561 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 23 April 2020

amending Regulation (EU) 2017/745 on medical devices, as regards the dates of application of certain of its provisions



Nouveau règlement UE (2017)

- Depuis le 26 mai 2021, la directive 93/42 CEE a laissé place au **règlement (UE) 2017/745** sur les dispositifs médicaux.

Classification CMR (rappel) :

- Les différentes substances contenues dans les dispositifs médicaux sont classées en fonction de leur risque cancérigène (**C**), mutagène (**M**) ou toxiques pour la reproduction (**R**)
- **CMR 1A (effets avérés pour l'Homme)** - lien de causalité entre l'exposition humaine et l'apparition du cancer peut être établi.
- **CMR 1B (effets présumés pour l'Homme)** - effet cancérigène sur les animaux démontré,
- **CMR 2 (effets suspectés pour l'Homme).**



Evolution de la classification du Cobalt :

Le nouveau règlement européen a fait passer le cobalt au niveau CMR 1B, c'est-à-dire **effets présumés chez l'homme**.

	Index No	International Chemical Identification	EC No	CAS No	Classification	
					Hazard Class and Category Code(s)	Hazard statement Code(s)
Current Annex VI entry	027-001-00-9	cobalt	231-158-0	7440-48-4	Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Chronic 4	H334 H317 H413
Dossier submitter's proposal	027-001-00-9	cobalt	231-158-0	7440-48-4	Add Carc. 1B Muta. 2 Repr. 1B	Add H350 H341 H360F
RAC opinion	027-001-00-9	cobalt	231-158-0	7440-48-4	Add Carc. 1B Muta. 2 Repr. 1B	Add H350 H341 H360F
Resulting Annex VI entry if agreed by COM	027-001-00-9	cobalt	231-158-0	7440-48-4	Carc. 1B Muta. 2 Repr. 1B Resp. Sens. 1 Skin Sens. 1 Aquatic Chronic 4	H350 H341 H360F H334 H317 H413

Ancienne classification

Nouvelle classification



Pourquoi cette modification ?

- Carc 1B H350 - high potency (T25<1 mg/kg bw/day)
 - Incidence de cancer des poumons chez deux espèces : rat et souris, dans les 2 sexes.
 - Cancérogène à seuil : SCL (specific concentration limits) of 0.01%
 - avec un mode d'action : stress oxydatif, inhibition de la réparation de l'ADN et régulation positive de HIF-1 α
 - Pas de voie spécifique :
 - Selon RAC et CLP, seule la voie par inhalation ne peut être uniquement identifiée car il n'a pas été prouvé que les autres voies ne présentent pas de danger.
 - Préoccupations au niveau systémique : cancer du pancréas après exposition par inhalation du cobalt (métal)
- Rep 1B H360F – effet sur la fertilité des mâles
 - Toxicité sur testicules chez deux espèces : rat et souris
 - Pas de voie spécifique :
 - Effet observé par inhalation et voie orale mais pas d'étude par voie dermale



Les conséquences

Exigences relatives à la conception et à la fabrication (chapitre II - 10.4 du règlement 2017/745)

- a. Les dispositifs, ou les parties de dispositifs ou matériaux utilisés qui sont invasifs et entrent en contact direct avec le corps humain
- b. Et si le DM contient ces substances dans une concentration supérieure à 0,1 % en fraction massique (m/m)
- c. Nécessite :
 - une analyse et une estimation de l'exposition ;
 - une analyse des substitutions possibles, lorsqu'elles sont disponibles, ainsi qu'une analyse de la disponibilité de ces solutions de substitution ;
 - des arguments expliquant pourquoi les substances et/ou matériaux de substitution, s'ils sont disponibles, ne conviennent pas pour maintenir le fonctionnement, les performances et le rapport bénéfice/risque du produit ;
 - la prise en compte d'une potentielle utilisation chez les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes ou d'autres groupes de patients considérés comme particulièrement vulnérables.



Les conséquences : Obligations des fabricants

a. **Étiquetage lorsque des dispositifs**, des parties de dispositifs ou des matériaux utilisés, contiennent des substances dans une concentration **supérieure à 0,1 % en fraction massique (m/m)**, des étiquettes signalant la présence de ces substances sont apposées sur le dispositif **lui-même** et/ou sur le conditionnement de chaque unité ou, s'il y a lieu, sur le conditionnement de vente.

b. **Informations** figurant dans la notice d'utilisation :

- **les informations permettant à l'utilisateur et/ou au patient d'avoir connaissance de toute mise en garde**, précaution, contre-indication, mesure requise et restriction d'utilisation concernant le dispositif.
- Ces informations permettent à l'utilisateur, le cas échéant, **d'informer le patient** de toute mise en garde, précaution, contre-indication, mesure requise et restriction d'utilisation concernant le dispositif.



Conséquences pour les utilisateurs

Même s'il n'y a pas à ce jour interdiction du cobalt, son changement de statut comme potentiellement cancérigène va avoir pour conséquence pour les fabricants de signifier le risque sur l'emballage et l'étiquetage des dispositifs ainsi que la notice d'utilisation.

Il appartient à l'utilisateur de vérifier et le cas échéant de prouver qu'il n'y a pas d'alternative possible à l'utilisation du cobalt et d'informer le patient du risque ou plutôt du rapport bénéfice / risque.

Cela concerne tous les dispositifs contenant plus de 0,1 % de cobalt c'est-à-dire **l'immense majorité des dispositifs utilisés en chirurgie orthopédique et traumatologique (implants prothétiques, ostéosynthèse)**



Nul n'est censé ignorer la loi !



PUBLIÉ LE 01/10/2021 - MIS À JOUR LE 05/10/2021

Évolution réglementaire impactant les dispositifs médicaux qui contiennent du cobalt



Le cobalt est un élément métallique naturel qui entre dans la fabrication de nombreux dispositifs médicaux (DM), le plus souvent en alliage avec d'autres métaux.

À compter du 1^{er} octobre 2021, le cobalt est classé comme substance : cancérigène 1B, mutagène 2, toxique pour la reproduction 1B, en application du règlement délégué 2020/217 de la Commission européenne.

L'utilisation de ce métal dans les DM n'est pas interdite par ce règlement délégué.

Néanmoins, en application du règlement européen 2017/745 relatif aux DM, les dispositifs contenant du cobalt dans une concentration supérieure à 0,1 % en fraction massique (m/m) doivent désormais répondre aux nouvelles exigences en matière de sécurité et de performance établies en son annexe I, chapitre II, point 10.4. Les fabricants d'un DM qui contient du cobalt doivent donc, dès le 1^{er} octobre 2021 :

- justifier de l'utilisation du cobalt ; cela peut se faire par exemple en expliquant pour quelle raison un autre matériau ne peut le remplacer ;
- signaler la présence de cobalt par un étiquetage spécifique sur le DM ;
- fournir une notice informant des risques résiduels.

Ces nouvelles exigences réglementaires concernent également toutes les substances Cancérigènes, Mutagènes, toxiques pour la Reproduction de catégories 1A et 1B et les perturbateurs endocriniens (PE) déjà classées par le règlement CLP.

Afin de rappeler les conséquences de l'entrée en application de cette nouvelle classification aux fabricants de DM concernés, nous avons élaboré une information ciblée pour répondre aux questions qu'ils peuvent se poser.

Informations pour les industriels

Cobalt classé Cancérigène cat.1B, Mutagène cat.2, toxique pour la Reproduction cat.1B (CMR) à partir du 1er octobre 2021 : quelles conséquences pour un dispositif médical ?

Le cobalt (métal / CAS n° 7440-48-4) a été classé Cancérigène 1B, Mutagène 2, toxique pour la Reproduction 1B par le règlement délégué (UE) 2020/217 du 4 octobre 2019, avec une inscription au « tableau 3 : List of harmonised classification and labelling of hazardous substances » à la partie 3 de l'annexe VI du règlement (CE) n° 1272/2008.

L'entrée en application de cette classification entre en application le 1^{er} octobre 2021.

Cette classification oblige les fabricants de dispositifs médicaux (DM) qui utilisent ce métal à se conformer à de nouvelles exigences. Afin de leur rappeler les conséquences de l'entrée en application de cette nouvelle classification, nous avons élaboré une information ciblée pour guider les fabricants de DM concernés et répondre aux questions qu'ils peuvent se poser.

Les médicaments et moi

Qui sommes-nous ?

Actualités

Bulletin officiel des actes,
décisions et avis

Disponibilité des produits de
santé

Vos démarches

Documents de référence

Informations de sécurité

Dossiers thématiques

Espace presse

Contactez-nous



Enquête ANSM/CRMVR auprès de chirurgiens orthopédistes

- Auvergne-Rhône-Alpes
- Centre-Val-de-Loire
- Hauts-de-France
- Ile-de-France
- Nouvelle-Aquitaine

- ◆ **Objectif de l'enquête** : Faire un état des lieux sur l'information donnée aux patients, en orthopédie.
 - Quelle information est donnée aux patients par le chirurgien orthopédiste
 - Quel est le niveau d'information dont dispose le chirurgien orthopédiste ?
 - Que met en place le chirurgien orthopédiste face à une suspicion de relargage ?
- ◆ **Domaine** : Orthopédie - implants contenant des métaux
- ◆ **Phase « test » sur 5 régions**

Niveau d'information des chirurgiens orthopédiques sur les réglementations DM & REACH : cas du cobalt

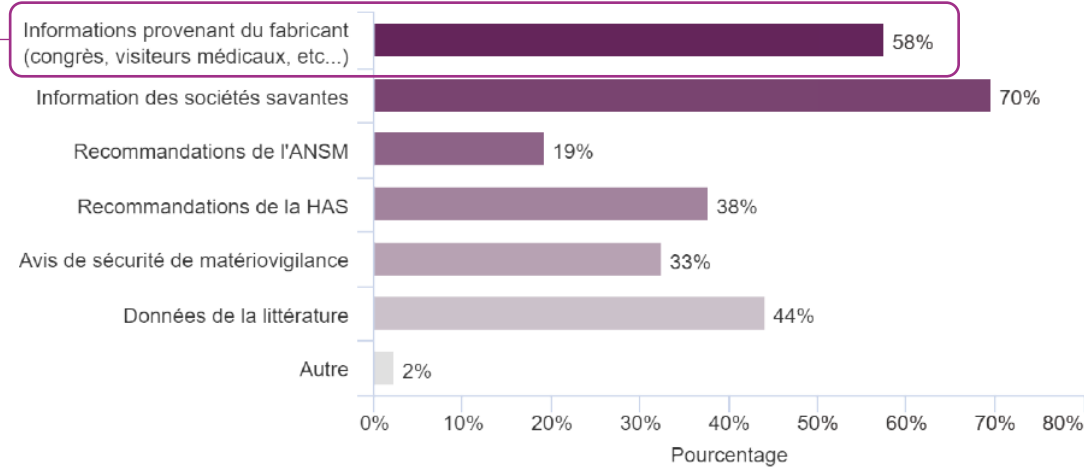


Figure 4 / Question : Comment êtes-vous informés de l'évolution de la réglementation sur les implants métalliques

- ◆ Parmi les chirurgiens qui ont indiqué être informés de l'évolution de la réglementation directement par le fabricant, seuls **30 %** ont reçu l'information relative à la classification du cobalt en substance CMR (Carcinogène cat.1B, Mutagène cat.2, Reprotoxique cat.1B).

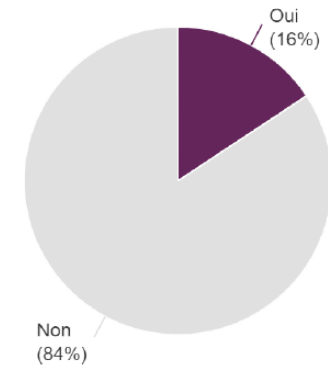


Figure 5 / Question : recevez-vous des implants étiquetés avec une mention relative au CMR - cobalt ISO 15223-1

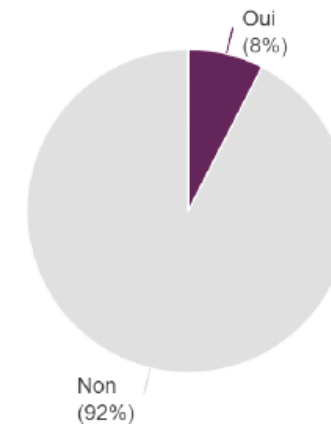


Figure 6 / Question : Informez-vous vos patients spécifiquement sur la présence de cobalt et les risques résiduels associés

Informations mises à disposition des chirurgiens par les fabricants

1) Technique opératoire : document perçu comme le plus pertinent.

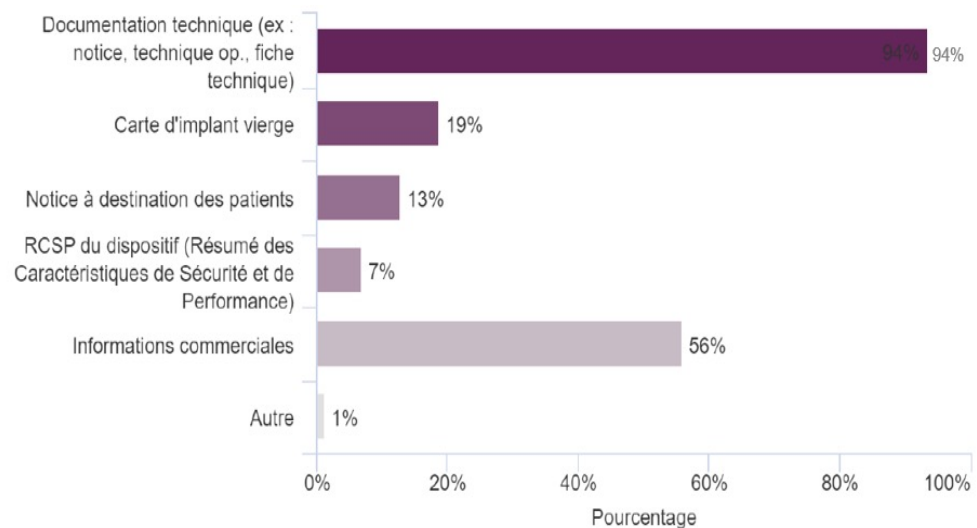
2) Notice d'utilisation :

- Consultée :

- ❖ uniquement en cas de nouvel implant : 59 %
- ❖ parfois : 20 %
- ❖ systématiquement : 7 %

- Non consultée :

- ❖ par manque de temps : 15%
- ❖ difficile d'accès : 10%
- ❖ information non pertinente : 12%



3) Information commerciale

4) Carte d'implant : Selon l'article 18 du règlement (UE) 2017/745, le fabricant doit fournir une carte d'implant remise avec le dispositif qui contient des informations permettant l'identification ce dernier (guide MDCG 2019-8_mars 2020)

5) Notice patient

6) Résumé des Caractéristiques de Sécurité et des Performances Cliniques : Selon l'article 32 du règlement (UE) 2017/745 : Le fabricant doit mentionner sur l'étiquette ou sur la notice d'utilisation où le résumé est disponible (via Eudamed à partir de 2025).

Joint Statement of EFORT and MedTech Europe's Orthopaedic Sector Group – 14/08/18



- ◆ *Les données du secteur orthopédique de MedTech Europe confirment que la quantité de cobalt libérée par les alliages de chrome cobalt dans les implants orthopédiques correspond à seulement 1/25 de l'exposition nécessaire pour détecter un effet systémique chez les patients.*

Data from MedTech Europe's Orthopaedic Sector Group confirm that the amount of Cobalt released from Cobalt Chrome alloys in orthopaedic implants correspond to merely 1/25 of the exposure which is necessary to detect any systemic effect in patients. In a small subgroup of special implants for hip reconstruction with metal-on-metal (MoM) bearing surfaces there may be an elevated metal ion release, but similar effects have not been shown for Cobalt Chrome or Stainless Steel implants with non-MoM bearings. Detailed analyses of the published long-term, large patient group epidemiological and meta-analysis studies of over 60 years of clinical use in orthopaedics demonstrate no causal relationship between Cobalt Chrome or Stainless Steel implants and carcinogenic effects.

The new legal requirement to label orthopaedic implants containing Cobalt does not change this. Demonstration of the implants' safety is an intrinsic prerequisite for obtaining regulatory approval and placing those implants on the EU market.

- Il n'est pas possible de prendre en compte cette assertion sur la quantité de cobalt libérée (1/25), sans qu'elle soit étayée.



En pratique : Pas d'interdiction mais :

- Mesurer le rapport bénéfice risque.
- S'assurer de l'absence de solution alternative fiable et adaptée à la situation.
- Tracer dans le dossier ?
- Prudence chez sujets à risque.
- Information (fiche Sofcot Orthorisq).





*Fiche d'information Patients à propos du cobalt dans les dispositifs médicaux implantables
(Septembre 2022)*

Madame, Monsieur,

Vous avez bénéficié, ou allez bénéficier, de la mise en place d'un dispositif médical (DM) métallique (prothèse articulaire, matériel d'ostéosynthèse...) contenant du Cobalt le plus souvent en alliage avec d'autres métaux. Ces DM sont susceptibles, après leur mise en place chez les patients, de libérer des particules métalliques.

Le cobalt est un élément métallique naturel qui depuis le 1er octobre 2021, est classé comme substance : cancérogène 1B, mutagène 2, toxique pour la reproduction 1B, en application du règlement délégué 2020/217 de la Commission européenne.

Cependant, un important travail scientifique a été réalisé par un groupe Orthopédique Européen en charge notamment de ces questions techniques dans les prothèses articulaires (MedTech Europe's Orthopaedic Sector Group).

Leurs travaux "confirment que la quantité de cobalt libérée par les alliages Cobalt-Chrome dans les implants orthopédiques correspond à seulement 1/25 de l'exposition nécessaire pour détecter les effets nocifs chez les patients.

Des analyses détaillées des études publiées à long terme sur de grands groupes de patients portant sur plus de 60 ans d'utilisation clinique en orthopédie ne démontrent (à ce jour) aucune relation de cause à effet entre les implants en cobalt chrome ou en acier inoxydable et les effets cancérogènes".

Ainsi en l'absence d'effet néfaste identifié avec les implants articulaires, l'utilisation du cr co reste autorisée pour les dispositifs implantables avec un rapport bénéfice risque largement favorable.

N'hésitez pas à questionner directement votre chirurgien, ou à vous rendre sur le site de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/actualites/evolution-reglementaire-impactant-les-dispositifs-medicaux-qui-contiennent-du-cobalt>) pour tout complément d'information.

www.orthorisq.fr

www.sofcot.fr

Merci de
votre
attention

