



IMPACT DES EVOLUTIONS REGLEMENTAIRES POUR LES DISPOSITIFS MEDICAUX CONTENANT DU COBALT

Victoire LE BIGOT

Interne en pharmacie hospitalière
CHU de Nantes



**LA
ROCHELLE
2022**



32^e JOURNÉES NATIONALES
SUR LES DISPOSITIFS MÉDICAUX
4, 5 ET 6 OCTOBRE 2022



Déclaration liens d'intérêts



- Aucun

Introduction



- Lors de la conception d'un dispositif médical (DM), le choix des biomatériaux utilisés dépend de leurs propriétés
 - Physiques
 - Chimiques
 - Mécaniques
- Caractéristiques: biofonctionnalité et biocompatibilité

Introduction



- Évolutions réglementaires ces dernières années
 - Mercure
 - Bisphénol A
 - Phtalates
- Nouveau règlement des DM n°2017/745
- Règlement délégué n°2020/217
 - Classification CMR de toutes les formes de cobalt
- Impact de cette nouvelle classification CMR du cobalt pour
 - Les industriels
 - Les utilisateurs
 - Les pharmaciens
 - Les patients

Règlementations des substances chimiques



Règlement européen n°1907/2006

REACH

Enregistrement, Évaluation, Autorisation et restriction des substances chimiques

→ Maîtrise du risque chimique pour la santé et l'environnement

Règlement européen n°1272/2008

CLP

Classification, Étiquetage, Emballage

→ Classification des substances chimiques en fonction des risques qu'elles représentent

Agence Européenne des produits chimiques (ECHA)

Inscription de la classification dans l'**Annexe VI du règlement CLP**



- Cancérogène : Substance chimique seule ou en mélange susceptible de **provoquer, aggraver ou augmenter la fréquence d'apparition d'un cancer**
- Mutagène : Substance chimique seule ou en mélange susceptible **d'altérer la quantité et/ou la structure de l'ADN** d'une cellule ou d'un organisme
- Toxique pour la reproduction : Substance chimique seule ou en mélange susceptible **d'altérer la fertilité des êtres vivants matures sexuellement, ainsi que le développement d'un individu à naître**

Substances CMR



Catégories		Critères	Mention d'avertissement
1A	Danger avéré	Potentiel avéré chez l'homme	Danger
1B	Danger supposé	Potentiel avéré chez l'animal	Danger
2	Danger suspecté	Études humaines et/ou animales avec résultats non probants ou insuffisants pour classification 1A ou 1B	Attention

Classification des substances CMR selon le règlementation CLP

Les substances classées 1A et 1B concernées par le RDM 2017/745



Classification CMR du cobalt



- Règlement délégué n°2020/217
- Modification de l'annexe VI du règlement (CLP) n° 1272/2008

N° index	Identification chimique	N° CE	N° CAS	Classement		Étiquetage			Limites de concentrations spécifiques, facteurs M et ETA	Notes
				Code(s) des classes et catégories de danger	Code(s) des mentions de danger	Code(s) des pictogrammes, mentions d'avertissement	Code(s) des mentions de danger	Code(s) des mentions additionnelles de danger		
«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	GHS08 Dgr	H350 H341 H360F H334 H317 H413»			

L'élément chimique cobalt



- Métal de transition
 - Métal blanc
 - Ferromagnétique
- Cobalt : Oligoélément
 - Constituant de la vitamine B12
 - Apport exogène via les produits d'origine animale
 - Absorption par le facteur intrinsèque dans l'estomac
- Utilisation dans le secteur pharmaceutique
 - Radiothérapie (^{60}Co)
 - Fabrication des DM

Les alliages à base de cobalt



- Alliages non ferreux
- Atomes de base : Chrome et cobalt
- Ajout possible d'atomes pouvant faire varier les propriétés physico-chimiques de l'alliage : Mo, W, C, Ni
- Deux principaux types d'alliages de cobalt
 - Cr-Co
 - Ni-Cr-Co
- [Chrome] > 11 % (m/m) : caractère inoxydable
- Propriétés mécaniques
 - Résistance à la fatigue: Alliages CrCo > aciers inoxydables
 - Elasticité : Alliages CrCo < Nitinol¹

(1) *Chen et coll., 2015, Material Science and Engineering*

Les alliages à base de cobalt



- Biocompatibilité
 - Excellente biocompatibilité : alliage adapté aux DMI long terme
 - Résistance à la corrosion > alliages ferreux
 - Phénomène de passivation
 - Oxydation du chrome avec de l'O₂ dissous
 - Formation d'une couche de CrO₃ à la surface de l'implant
- Corrosion
 - Plusieurs types de corrosion (liste non exhaustive)
 - Corrosion galvanique (prothèses dentaires)
 - Corrosion par piqûres (diminution de la couche de protection)
 - Tribocorrosion (frottements)

➔ **Libération de Co²⁺ dans l'organisme**

La toxicité du cobalt



- Deux sources d'exposition

- Industrielle

- Poussières de cobalt
 - Sensibilisant respiratoire
 - Sensibilisant cutané
 - Neurotoxicité

- DMI

- Alliages Cr-Co
 - Métalloses
 - Cardiotoxicité
 - Neurotoxicité
 - Ototoxicité
 - Toxicité ophtalmique



- Sensibilisant respiratoire (catégorie 1)
 - Symptômes : asthme, toux, oppression thoracique, sifflements, bronchite chronique
 - Fibrose pulmonaire¹
 - Établissement de seuils maximum d'exposition (ANSES – France)
 - VLEP-8h pragmatique de $2,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$
 - Sur 15 min, ne pas dépasser 5 x la VLEP-8h (soit $12,5 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$)
 - Suivi médical du personnel
 - Dosage cobalturie
 - Fin de poste
 - Fin de semaine de travail

(1) *Adams et coll., 2017, Respir Med*

La toxicité du cobalt



- Sensibilisant cutané (catégorie 1)
 - 2^{ème} métal le plus sensibilisant après le nickel¹
 - Pénétration transcutanée du cobalt sous forme de Co^{2+} favorisée par la sueur²
 - Dermatite de contact allergique : eczéma
 - Réaction allergiques: hypersensibilité de type IV
- Métalloses chez les patients porteurs de DMI en CrCo^3
 - Prothèses totales de hanche (PTH)
 - Corrosion
 - Envahissement des tissus et ostéolyse

(1) Chen et coll., 2015, Material Science and Engineering ; (2) Filon et coll., 2004, Int Arch Occup Environ Health; (3) Ude et coll., 2021, Regen Eng Transl Med.

La toxicité du cobalt



- Cardiotoxicité¹
 - Variabilité de symptômes : diminution FEVG, perturbation de l'ECG, hypertrophie...
- Neurotoxicité²
 - Symptômes: migraines, neuropathies périphériques, troubles cognitifs...
 - Quelques cas d'encéphalopathies décrits³
- Ototoxicité et toxicité ophtalmique
 - Toxicité vestibulaire et auditive⁴
 - Diminution de l'acuité visuelle⁵
- Hypothyroïdisme⁶

(1) *Mercier et coll., 1967, Can Med Assoc J.* ; (2) *Catalani et coll., 2012, Hum Exp Toxicol.* ; (3) *Tower et coll., 2021, JAMA Netw Open.* ; (4) *Leyssens et coll., 2021, Int J Audiol.* (5) *Sanchez-Dalmau et coll., 2021, Arch Soc Esp Oftalmol* ; (6) *Little and coll., 1958, J Pediatr.*

Effet CMR du cobalt



- Règlement délégué n°2020/217 du 4 octobre 2019
 - Classification CMR de toutes les formes de cobalt à partir du 1^{er} octobre 2021

		Catégorie	Critère
<i>Cancérogène</i>	1B	Danger supposé	Potentiel avéré chez l'animal
<i>Mutagène</i>	2	Danger suspecté	Études humaines et/ou animales avec résultats non probants ou insuffisants pour classification 1A ou 1B
<i>Toxique pour la reproduction</i>	1B	Danger supposé	Potentiel avéré chez l'animal

Effet CMR du cobalt



- Effets mutagènes
 - *In vitro* sur des lignées de fibroblastes humains¹
 - Taux d'anomalies et d'abérations chromosomiques augmentent avec la [CO²⁺]
- Effets cancérigènes
 - Études *in vivo* (rat)
 - Exposition voie pulmonaire
 - Augmentation de l'incidence de la néoplasie alvéolaire et bronchiolaire²
- Effets toxiques pour la reproduction
 - Études *in vivo* (souris)
 - Atrophie testiculaire, diminution de la mobilité des spermatozoïdes
 - Réduction du poids de naissance et du poids des organes²

(1) *Smith et coll., 2014, Toxicol Appl Pharmacol*; (2) *National Toxicology program, 2014*

Les DM fabriqués à base de cobalt



- Présent dans de nombreux DM
- **Chirurgie orthopédie**
 - Implants articulaires (ex: PTH, PTG)
 - Ostéosynthèse
- **Odontologie**
 - Prothèses amovibles
 - Prothèses fixes (= prothèses conjointes)
 - Implantologie: pivots
- **Cardiovasculaires**
 - Valves cardiaques et clips de réparations mitrales bord à bord
 - Stents coronaires et périphériques
- **Instrumentation chirurgicale**



Prothèse de hanche



- Justification de l'utilisation du cobalt dans les DM selon le RDM 2017/745
 - Substances CMR classées 1A et 1B

10.4.2. Justification portant sur la présence de substances cancérogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et/ou de perturbateurs endocriniens

La justification de la présence de ces substances repose sur les éléments suivants:

- a) une analyse et une estimation de l'exposition potentielle du patient ou de l'utilisateur à la substance;
- b) une analyse des substances, matériaux ou conceptions de substitution possibles, y compris des informations sur la recherche indépendante, les études ayant fait l'objet d'une évaluation par les pairs et les avis scientifiques des comités scientifiques concernés, lorsqu'ils sont disponibles, ainsi qu'une analyse de la disponibilité de ces solutions de substitution;
- c) des arguments expliquant pourquoi les substances et/ou matériaux de substitution, s'ils sont disponibles, ou une modification de la conception, si elle est réalisable, ne conviennent pas pour maintenir le fonctionnement, les performances et le rapport bénéfice/risque du produit; y compris la prise en compte du fait que l'utilisation prévue des dispositifs inclut le traitement d'enfants ou de femmes enceintes ou allaitantes ou d'autres groupes de patients considérés comme particulièrement vulnérables à ces substances et/ou matériaux; et



- Évolution de l'étiquetage
 - Pictogramme à apposer sur le dispositif médical
 - Système général harmonisé de classification (SGH)
 - Sur le conditionnement unitaire
 - Sur le conditionnement commercial si présent

- Évolution de la notice d'utilisation
 - Mention des risques résiduels
 - Les populations à risques: enfants, femmes enceintes...
 - Mesures de précautions appropriées
 - Pour le patient
 - Pour l'utilisateur



Pictogramme SGH

Impact pour le pharmacien



- Pharmacien hospitalier
 - Communication des nouvelles réglementations auprès des praticiens concernés
 - RDM 2017/745
 - Classification CMR du cobalt
 - Matérovigilance
 - Investigations
 - Expertise
- Pharmacien officinal
 - Détection des effets néfastes au comptoir

Impact pour le praticien



- Évaluation de la balance bénéfique/risque du DM avec cobalt
 - Réflexion d'une alternative sans cobalt
- Déclaration des effets indésirables (matéiovigilance)
- Suivi des données
 - Des recommandations des sociétés savantes
 - Des données cliniques (ex: SCAC)
- Information au patient du risque CMR du cobalt
 - En fonction de la localisation
 - En fonction de la quantité de cobalt

Remise de la carte d'implant

Impact pour le patient



- Conservation de la carte d'implant
- Informer tous les professionnels de santé intervenant dans la prise en charge
 - Réflexion sur le bénéfice/risque d'un implant contenant CrCo
- Identifier les signes d'une potentielle intoxication au cobalt
 - Signaler au praticien toute anomalie

Discussion



- Milieu industriel
 - Valeurs limites d'exposition au cobalt
- Milieu de la santé
 - Pas de valeurs définies
 - Rapport SOFCOT en cours de rédaction
- **Pas de corrélation entre la dose et les effets toxiques**
- Pas de prise en charge par la Sécurité Sociale
 - Cobaltémie
 - Cobalturie