

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année : 2023

N° de thèse : 2023/TOU3/2003

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Estelle CAVAGNA

ÉVALUATION DE LA BIOCOMPATIBILITÉ DES PROTHÈSES DE HANCHE SELON LA NORME ISO 10993

Le 27 janvier 2023

Directeur de thèse : Mme Najet YAGOUBI, Professeur des Universités

Jury

Président : Jan SUDOR, Maître de conférence des Universités

1^{er} assesseur : Najet YAGOUBI, Professeur des Universités

2^{ème} assesseur : Barbora HALOVA-LAJOIE, Maître de Conférences des Universités

3^{ème} assesseur : Pascal RIO, Pharmacien industriel

4^{ème} assesseur : Marion CASTEL-MOLIÈRES, Pharmacien hospitalier

PERSONNEL ENSEIGNANT

du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
Mme AYYOUB M.	Immunologie	Mme BERNARDES-GENISSON	Chimie thérapeutique
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FAVRE G.	Biochimie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie	Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. PARINI A.	Physiologie	M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie	M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
		Mme SIXOU S.	Biochimie
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens –
De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

À Papa et Maman, ceux qui n'ont jamais cessé de croire en moi, merci infiniment. Je vous fais la promesse d'honorer ce titre de Docteur en pharmacie pour tous les sacrifices que vous avez faits, vous êtes mon exemple.

À mes sœurs, Anaïs et Marie-Ange. J'espère que vous serez fières tout comme moi je le suis de vous.

À Émile et Lylou, mes petites étoiles.

À Mamy, tu nous as transmis toute ta force, nous t'avions promis qu'on te rendrait fière, je sais que tu veilles sur nous.

À tonton Alain, merci pour ton aide dans les prises de décisions, vive les Gémeaux !

À Antoine, merci d'avoir été là pour m'épauler dans cette dernière année et j'espère pour la vie.

À ma meilleure amie depuis toujours, Pauline, pour ton soutien et ta reconnaissance !

À Béné, Aurore et Laurine : la PACES nous a liées à vie !

À mon alliée la plus importante : Emma, merci infiniment.

À ma binôme à l'infini : Cécile, merci pour ces TP inoubliables.

À mon coloc, Alex, quelles années passées à tes côtés !

À ma Claire, ma binôme de partiels, à Caro, à Sarah, à Samantha, à Lisa et bien d'autres.

À mes amis de Paris : Laura, Roxane, Shankavi et Diego, merci d'avoir fait de ces semaines de cours, les plus mémorables de mes études !

À ma Lolo, Super Céline (j'espère avoir été une "super stagiaire"), ma Chlo, travailler avec toi me faisait tout simplement oublier que je travaillais.

À Karine, mille mercis ne suffiraient pas, et vive la "SECURIMED vie" !

A ce fabuleux quatuor : Carine, Géraldine, Nawal et votre "Nawal des années 2000" !

Au Professeur Verhaeghe, je ne vous dirai jamais assez merci pour toutes ces précieuses connaissances que vous nous avez transmises avec passion et pour votre soutien indéfectible.

A tous les professeurs et Pharmaciens qui ont contribué à cette thèse : Najet YAGOUBI, Pascal RIO, Jan SUDOR, Marion CASTEL-MOLIÈRES ainsi que Barbora HALOVA-LAJOIE.

Et je refermerai ce chapitre par le patin. Une seule phrase résonnait dans ma tête durant ces études : « n'abandonnes jamais ». Après avoir chuté, pleuré, douté et avancé, grandi, éclos, me voilà en chemin pour me surpasser, rager, briller. En voilà une belle revanche !

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES ABRÉVIATIONS	11
DÉFINITIONS	14
INTRODUCTION	15
I. La prothèse de hanche dans son environnement	16
A. Anatomophysiologie de l'articulation de la hanche ou articulation coxo-fémorale	16
B. Les pathologies de la hanche	17
1. Arthrose de la hanche ou coxarthrose	18
2. Conflit antérieur de la hanche ou conflit fémoro-acétabulaire de la hanche	18
3. Dysplasie de la hanche	20
4. Lésion du bourrelet cotyloïdien ou lésion du Limbus	20
5. Nécrose de la hanche ou ostéonécrose	21
6. Fracture du col du fémur	21
C. La prothèse de hanche	22
1. Historique	22
2. Les différents types de prothèses	24
a. Les prothèses totales de hanche (PTH)	24
b. Les prothèses partielles de hanche	25
c. Autres particularités des prothèses de hanche	27
3. Les biomatériaux composant la prothèse	27
a. Les polymères	27
b. Les métaux	28
c. La céramique	28
4. Les couples de frottement	29
a. Controverse liée au couple de frottement métal-métal	30
5. Les signalements ANSM en France	31
D. L'intervention chirurgicale	35
1. Épidémiologie	35
a. Contexte épidémiologique de l'intervention chirurgicale	35
b. Les coûts liés à l'intervention chirurgicale	36
2. Méthodes d'intervention	38
a. Chirurgie de reprise	38
3. Indications	39
4. Effets indésirables et précautions d'emploi	39
a. Effets indésirables peropératoires	40

b.	Effets indésirables postopératoires	40
c.	Focus sur le descellement de la prothèse de hanche	41
d.	Focus sur les infections de la prothèse de hanche	43
e.	Précautions d'emploi	44
5.	Contre-indications	44
II.	Contexte des normes ISO 10993	45
A.	Medical Devices Regulation 2017:745 et Normes ISO 10993	45
1.	Medical Devices Regulation 2017:745	45
2.	Normes ISO 10993	47
B.	Concept de l'évaluation préclinique	49
1.	Explication du risque biologique	49
2.	Champ d'application	50
3.	Process	50
III.	Évaluation biologique des dispositifs médicaux selon la norme ISO 10993-1 : cas de la prothèse de hanche	53
A.	Contexte de l'évaluation biologique	55
B.	Identification des normes et référentiels appliqués pour le dispositif médical en termes d'évaluation biologique	56
C.	Composition, description, fabrication et utilisation du dispositif médical	57
1.	Composition du dispositif médical	57
2.	Description du dispositif médical	59
3.	Fabrication du dispositif médical	64
4.	Utilisation du dispositif médical	65
D.	Catégorisation du dispositif médical : nature et durée de contact	67
E.	Identification des potentiels risques biologiques du dispositif médical / phénomènes dangereux biologiques	68
F.	Informations physiques et chimiques pour l'analyse du risque biologique / caractérisation du dispositif médical	70
1.	Caractérisation physico-chimique	70
a.	Cas de la prothèse cotyloïdienne en polyéthylène haute densité	70
b.	Cas de la prothèse de tête fémorale en céramique	74
c.	Cas de la tige fémorale en alliage de titane TA6V4	78
2.	Caractérisation biologique	86
a.	Caractérisation biologique des risques généraux liés aux matériaux	86
b.	Caractérisation biologique des risques spécifiques identifiés dans l'analyse de risque	98
c.	Calculs des doses admissibles selon la norme 10993-17	103
G.	Analyse de l'écart et choix des paramètres biologiques pour l'évaluation	109

1.	Justification de la non application de tests complémentaires	109
2.	Méthodologie analytique	110
H.	Analyse globale des résultats	112
1.	Compilation et analyse de l'ensemble des données décrites	112
2.	Gestion des risques	114
3.	Données post-marché	119
a.	Vérification des actions de maîtrise	119
b.	Identification des risques nouveaux	119
c.	Veille scientifique relative à la toxicité et aux risques biologiques associés au dispositif médical	119
	Conclusion	121
	TABLE DES FIGURES	122
	TABLE DES TABLEAUX	124
	BIBLIOGRAPHIE	125
	ANNEXES	131

TABLE DES ABRÉVIATIONS

<u>Abréviation</u>	<u>Définition</u>
AET	Seuil d'évaluation analytique
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
BER	B iological E valuation R eport (Rapport d'Évaluation Biologique)
CC	Coefficient de Correction
CEC	Coefficient d'Exposition Concomitante
CEP	Coefficient d'Exposition Proportionnelle
CI	Coefficient d'Incertitude
CIRC	Centre International de Recherche contre le Cancer
CLP	Classification Labelling and Packaging (Classification Étiquetage et Emballage)
CMR	Cancérogène, Mutagène, Reprotoxique
CU	Coefficient d'Utilisation
DL50	Dose Létale 50
DM	Dispositif Médical
ECHA	European CHemicals Agency (Agence Européenne des produits CHimiques)
ET	Exposition Tolérable
Ex.	Exemple
FDA	Food and Drug Administration (Agence fédérale américaine des produits Alimentaires et Médicamenteux)

HAS	Haute Autorité de Santé
IFU	Instruction For Use (Instructions d'Utilisation)
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire
ISO	International Organization for Standardization (Organisation Internationale de Normalisation)
LOD	Limit Of Detection (Limite de Détection)
LOQ	Limit Of Quantification (Limite de Quantification)
mc	masse corporelle
MDR 2017:745	Medical Devices Regulation 2017:745 (Réglementation des Dispositifs Médicaux 2017:745)
µg	microgrammes
mg/(kg)/j	milligrammes/(kilogrammes)/jour
mm	millimètres
MOS	Marge Of Security (Marge de Sécurité)
NA	Non Applicable
nm	nanomètres
NSEIO / NOAEL	Niveau Sans Effet Indésirable Observé
NPBEIO / LOAEL	Niveau le Plus Bas d'Effet Indésirable Observé
PEBD	PolyÉthylène Basse Densité
PEHD	PolyÉthylène Haute Densité
PIH	Prothèse Intermédiaire de Hanche
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PT	Prise Tolérable
PTH	Prothèse Totale de Hanche
REACH	Registration, Evaluation, Authorization of Chemical products (Enregistrement, Évaluation et autorisation des produits chimiques)
SOFCOT	SOciété Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatique

DÉFINITIONS

Classement des substances selon le CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer) :

Des agents sont classés par les Monographies du CIRC selon plusieurs catégories :

- **groupe 1** : l'agent est cancérogène pour l'Homme (122 agents),
- **groupe 2A** : l'agent est probablement cancérogène pour l'Homme (93 agents),
- **groupe 2B** : l'agent est peut-être cancérogène pour l'Homme (319 agents),
- **groupe 3** : l'agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme (501 agents).¹

Classement des substances CMR (Cancérogènes, Mutagènes, Reprotoxiques) :

Des substances sont classées selon plusieurs catégories :

- **cancérogène (C)** : substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent provoquer un cancer ou en augmenter la fréquence,
- **mutagène (M)** : substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire des défauts génétiques héréditaires ou en augmenter la fréquence,
- **reprotoxique (R)** : substances et mélanges qui, par inhalation, ingestion ou pénétration cutanée, peuvent produire ou augmenter la fréquence d'effets nocifs non héréditaires dans la progéniture ou porter atteinte aux fonctions ou capacités reproductives.²

Classement ECHA :

L'Agence Européenne des produits CHimiques émet une liste de substances extrêmement préoccupantes pouvant avoir des effets graves et/ou irréversibles sur la santé humaine et l'environnement en notifiant la raison de l'inclusion de la substance dans la liste.³

DL50 :

Dose d'une substance tuant 50% des animaux.

INTRODUCTION

Les études précliniques des dispositifs médicaux ont pour grands principes l'établissement de la sécurité biologique et la preuve de la performance. Ces évaluations précliniques également appelées évaluations biologiques permettent le passage des dispositifs médicaux à la phase d'évaluation clinique comprenant les investigations cliniques sur l'être humain. La biocompatibilité dite aussi sécurité préclinique et sécurité biologique correspond à l'aptitude des matériaux composant les dispositifs médicaux à remplir une fonction donnée sans effets indésirables. L'évaluation biologique est imposée par le *Medical Devices Regulation 2017:745* (MDR 2017:745) comme faisant partie intégrante du processus d'évaluation et de la gestion des risques qui doit être intégrée au dossier technique du dispositif médical (DM) impliqué. Afin de répondre à cette exigence réglementaire, une série de normes 10993 est mise à la disposition des personnes en charge de la démonstration de la biocompatibilité. Afin d'évaluer la biocompatibilité des dispositifs médicaux, différentes stratégies existent avec notamment la revue de la littérature, l'analyse des risques ou encore la mise en place de tests précliniques. De ce fait, la stratégie se décline en plusieurs étapes. La première consiste à identifier les matières présentes dans les dispositifs médicaux afin de déterminer leur qualité, leur quantité et leur toxicité. La seconde consiste à identifier si les matériaux libèrent des substances relargables et/ou extractibles. Viennent ensuite les phases de caractérisation physico-chimique de ces substances identifiées afin d'apporter la preuve que les limites admissibles sont dépassées ou non puis biologique c'est-à-dire l'identification des risques généraux et spécifiques. Enfin, sur la base du rationnel scientifique, l'étape finale consistera à déterminer le risque résiduel global et ainsi à argumenter la présence de certaines substances potentiellement toxiques dans le DM et à la nécessité d'effectuer des tests complémentaires. La finalité de cette analyse est d'assurer la sécurité du patient. Dans le cadre de cette thèse, nous étudierons une prothèse totale de hanche qui répond aux critères d'un DM implantable de classe III selon le MDR 2017:745, et qui de plus, présente un contact à long terme, c'est-à-dire supérieur à 30 jours, avec les tissus humains. Cette prothèse de hanche sera composée d'une cupule cotyloïdienne en polyéthylène à haute densité (PEHD), d'une tête fémorale en céramique ainsi que d'un insert en alliage de titane et dont le couple de frottement sera de type dur-mou (PEHD / céramique).

I. La prothèse de hanche dans son environnement

A. Anatomophysiologie de l'articulation de la hanche ou articulation coxo-fémorale

L'articulation de la hanche appelée également articulation coxo-fémorale est une articulation portante et mobile qui relie l'os coxal à l'os du fémur. Il s'agit d'une sphère creuse concave : le cotyle, également appelée acétabulum, qui unit l'ilion aux branches pubiennes. A l'intérieur de cette surface, vient s'articuler la tête fémorale, surface quasiment sphérique et convexe. La présence de liquide synovial dans l'articulation apporte les nutriments nécessaires au cartilage et améliore le mouvement de l'articulation. De ce fait, la présence de cartilage, qui recouvre les surfaces osseuses, permet le glissement et le roulement de la tête fémorale dans le cotyle. L'articulation est donc augmentée d'un fibro-cartilage appelé le bourrelet cotyloïdien.

L'articulation coxo-fémorale est une énarthrose à 3 degrés de mobilité conférant à la hanche d'importantes amplitudes articulaires lui permettant de répondre à de nombreux positionnements dans l'espace. Afin de s'adapter à l'ouverture cotyloïdienne, le fémur présente une torsion antérieure. L'articulation coxo-fémorale supporte le poids du corps et est l'articulation essentielle au bon déroulement de la marche. L'atteinte de cette articulation n'est pas la plus fréquente des atteintes articulaires, néanmoins, elle représente l'atteinte la plus grave.

La stabilité de l'articulation est primordiale. De ce fait, plusieurs facteurs entrent en ligne de compte :

- les facteurs osseux, passifs, répondant par l'orientation globale de l'acétabulum et le développement des parois ainsi que par l'orientation du fémur vers l'avant de 15 à 20°,
- les facteurs capsulo-ligamentaires, passifs, répondant par la présence d'une capsule, du labrum ou bourrelet, ayant le rôle d'amortisseur, et des ligaments dont le ligament rond ou ligamentum Teres dont le rôle est de stabiliser la tête du fémur lorsque celle-ci entreprend un mouvement de rotation,

- les facteurs musculaires, actifs, ayant le rôle de moteur ou de frein pour l'articulation et qui sont au nombre de 4 : le muscle antérieur réalisant la flexion, le muscle postérieur réalisant l'extension, le muscle médial réalisant l'adduction et le muscle latéral réalisant l'abduction.⁴

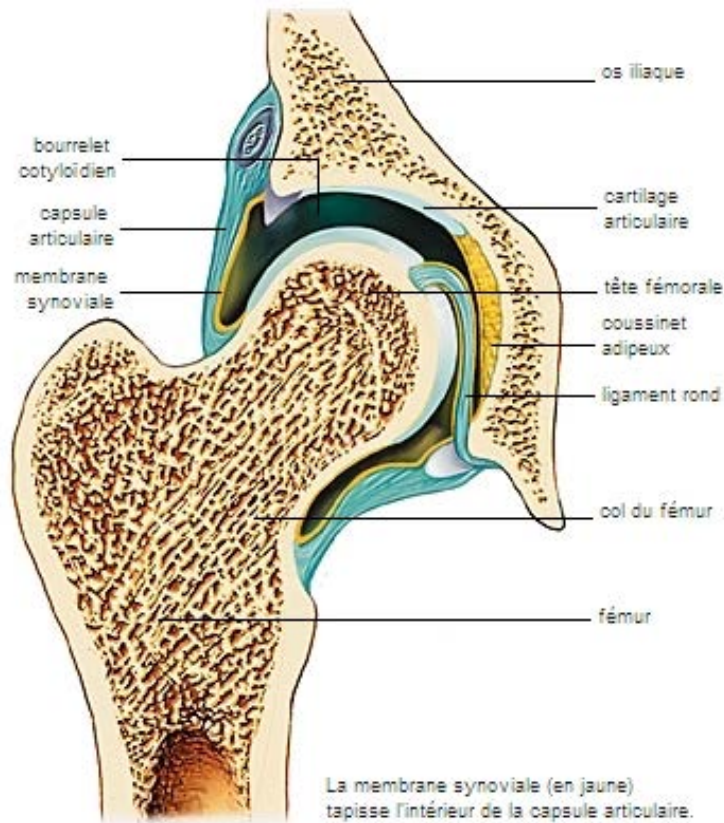


Figure 1 : Articulation de la hanche vue en coupe - https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Articulation_de_la_hanche_vue_en_coupe/1001393.

B. Les pathologies de la hanche

Il existe deux types de pathologies liées à la hanche : les pathologies dégénératives et les pathologies traumatiques.

1. Arthrose de la hanche ou coxarthrose

L'arthrose est une pathologie chronique d'évolution lente, sur plusieurs années, ou non, invalidante d'emblée, et irréversible. Elle constitue un processus d'usure progressive de l'articulation de la hanche liée à un excès de pression sur celle-ci. Lorsque le cartilage se rompt, de petits débris sont libérés dans l'articulation et la membrane synoviale. Ce phénomène crée une inflammation. De ce fait, l'os prolifère entraînant une raideur articulaire et l'apparition de douleurs : c'est ce que l'on appelle l'ostéophytose. De plus, la perte de souplesse du cartilage avec l'âge implique une diminution des capacités d'amortissement et les contraintes de mouvement provoquent des fissures. La résultante de ce phénomène est la perte de mobilité de l'articulation.

Deux types d'arthrose existent :

- l'arthrose primitive : pas de cause traumatique, ni anatomique,
- l'arthrose secondaire : survient à la suite d'une maladie ou d'une inflammation.

Cette pathologie est retrouvée chez 80% des personnes de plus de 80 ans et représente 10% des arthroses.

Les symptômes notables sont la douleur, évoluant par poussées, du pli de l'aîne vers l'intérieur ou vers l'arrière de la cuisse avec possibilité d'irradiation vers le genou, la gêne à la marche, la boiterie ainsi qu'une raideur matinale.

Ces arthroses de la hanche nécessitent un traitement médicamenteux qui peut être la prise d'antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anti-arthrosiques d'évolution lente, de corticoïdes injectables ou d'acide hyaluronique, par exemple.⁵

2. Conflit antérieur de la hanche ou conflit fémoro-acétabulaire de la hanche

Cette pathologie résulte d'un contact anormal entre le bassin et le col du fémur lorsque l'articulation est sollicitée (flexion) : de ce fait, des lésions sur le cartilage et le labrum se créent. De ce conflit peut résulter l'apparition d'arthrose.

Ce sont les personnes âgées de 25 à 50 ans et physiquement actives qui sont le plus affectées par cette pathologie et sont diagnostiquées tardivement en raison du manque de connaissances lié à cette pathologie.

Le patient commence par évoquer une gêne. Les hommes présentent des déformations entre la tête et le col du fémur. Ces déformations sont des bosses situées au niveau du col, nommées “effet came”, et favorisent les lésions du cartilage et du labrum. Les femmes, elles, présentent une augmentation de la couverture de l’os de la tête du fémur, nommée “effet pince”, entraînant des lésions labrales.

Les causes précises de cette pathologie ne sont pas identifiées mais pourraient être d’ordre génétique. Elles pourraient également être dues à des pathologies articulaires de la hanche survenant pendant l’enfance telles que la coxa profunda, l’ostéochondrite ou l’épiphysiolyse. Les facteurs de risque de cette pathologie comptent parmi eux le surpoids ainsi que la pratique d’une activité physique intense exigeant une flexion excessive et répétée du bassin et des chocs répétés.

La douleur ressentie est chronique et profonde et est située au niveau du pli de l’aîne. Elle diffuse sur le côté externe de la hanche, notamment en position assise ou lorsqu’un mouvement implique une rotation de la hanche. L’articulation peut être raide et une sensation de déroboement peut être ressentie ainsi qu’une perte d’amplitude du mouvement, notamment lors de la rotation interne de la hanche, ainsi qu’un claquement.

En première intention, le traitement du conflit antérieur de la hanche sera médical. Il peut s’agir d’une prise orale d’anti-inflammatoires ou d’infiltrations associées au repos et à la rééducation. En seconde intention, vient l’intervention chirurgicale qui consiste à réduire l’impact entre la tête du fémur et le labrum acétabulaire.⁵

3. Dysplasie de la hanche

La dysplasie de la hanche est une pathologie congénitale qui provoque la déformation de l'articulation et peut être unilatérale ou bilatérale. Au cours de la croissance du fœtus, le développement de l'articulation ne se fait pas correctement et se caractérise par un mauvais emboîtement du fémur dans l'articulation. Une laxité de l'articulation est présente et peut entraîner une luxation totale de la hanche. Cette pathologie peut être diagnostiquée grâce à la différence de taille des jambes, un bruit caractéristique à l'ouverture et à la fermeture de la jambe, une incapacité d'ouverture de la jambe vers l'extérieur, une courbure de la colonne vertébrale dont l'origine n'est pas celle d'une scoliose, une marche anormale sur les orteils ou une boiterie. Si l'enfant n'est pas traité, de l'arthrose peut survenir précocement.

Un nouveau-né sur mille en est atteint, les filles sont plus touchées que les garçons.

Sachant que l'origine peut être d'ordre génétique, le dépistage de cette pathologie est réalisé à la naissance du nouveau-né grâce à la méthode de Barlow. Outre la génétique, il existe plusieurs autres facteurs à l'origine de la dysplasie de la hanche comme la présentation du nouveau-né par le siège, une faible quantité de liquide amniotique, un utérus peu volumineux, les grossesses gémeillaires, les grossesses multiples, la réaction fœtale à l'œstrogène maternel.⁵

4. Lésion du bourrelet cotyloïdien ou lésion du Limbus

Le bourrelet cotyloïdien est accueilli et protégé par le cotyle de la hanche. Ce bourrelet a une forme de croissant et a pour fonction d'améliorer le contact entre les différents éléments de l'articulation. La capsule articulaire du fémur se fixe sur le rebord de ce bourrelet et augmente la stabilité et la lubrification de la tête du fémur. Lorsque celui-ci est sollicité en raison d'un manquement osseux au niveau du cotyle, il est possible qu'il subisse une lésion.

Il existe 3 types de lésions :

- la rupture d'une partie du bourrelet,
- la fissure du bourrelet,
- une séquelle de fissure du bourrelet : le "kyste mucoïde du bourrelet".

Ce syndrome peut être la résultante d'une luxation de la hanche, d'arthrose, de dysplasie de la hanche mais également de traumatismes répétés liés au sport chez des patients jeunes.

La douleur vive et brutale, à la flexion de la hanche et lors de la rotation de l'articulation vers l'intérieur, se présente au niveau inguinal et peut diffuser vers l'extérieur de la cuisse empêchant tout mouvement et pouvant mener à des dérobements. On note un enraidissement à la marche avec une possible boiterie.⁵

5. Nécrose de la hanche ou ostéonécrose

La nécrose de la hanche, également appelée ostéonécrose, est due à une **occlusion des artères** entraînant un déficit d'irrigation : les cellules osseuses de l'articulation de la hanche meurent et créent des micro-fractures. L'ostéonécrose peut être unilatérale ou bilatérale. De ce fait, des douleurs peuvent être ressenties au cours de mouvements.

Cette pathologie, peu fréquente, est d'origine traumatique (chute, accident) le plus souvent mais peut également être d'origine non traumatique, causée par divers facteurs de risques. La nécrose traumatique endommage les vaisseaux sanguins qui irriguent la hanche et touche les personnes plus âgées. La nécrose non traumatique peut toucher tout type de personne et être due à une maladie ou à une mauvaise circulation sanguine de l'os. Les facteurs de risques associés sont l'alcool, le tabac, les corticoïdes administrés à long terme mais certains facteurs ne sont pas connus.⁵

6. Fracture du col du fémur

Il existe deux types de fractures du col du fémur :

- les fractures dites "cervicales vraies" ($\frac{1}{3}$) qui concernent le col du fémur lui-même,
- les fractures du massif trochantérien ($\frac{2}{3}$) qui concernent la jonction col-diaphyse au niveau du grand et du petit trochanters (protubérances et lieux d'insertion de muscles).

La fracture du col du fémur est plus fréquente chez l'adulte et notamment chez la personne âgée que chez l'enfant. Elle concerne deux fois plus les femmes que les hommes.

La fragilisation du col du fémur peut être due à l'ostéoporose qui entraîne un amoindrissement de la densité osseuse par déminéralisation et de ce fait entraîne une perte de la solidité mécanique. Il existe d'autres facteurs de risques tels que la ménopause chez les femmes et la prise de cortisone mais également des facteurs aggravants comme la sédentarité, l'âge, les chutes et les traumatismes, par exemple.

Dans la plupart des cas, la fracture cause une impotence fonctionnelle totale, c'est-à-dire que le patient ne peut ni se relever, ni marcher, une douleur vive au niveau du pli de l'aîne, un raccourcissement et une déformation du membre inférieur visible par le fait que le pied repose au sol par son bord externe.

Le traitement possible de la fracture du col du fémur est l'intervention chirurgicale par :

- ostéosynthèse : reconstruction par des vis et des plaques,
- prothèse de hanche partielle ou totale.⁶

C. La prothèse de hanche

Les prothèses de hanche sont des dispositifs médicaux implantables de classe III selon le nouveau règlement européen relatif aux dispositifs médicaux : *the European Medical Devices Regulation 2017:745* (MDR 2017:745). Leur finalité est de remplacer l'articulation naturelle de la hanche lorsque celle-ci présente des signes d'usure ou lorsque le patient a subi un traumatisme du col fémoral. Ces prothèses se différencient selon leurs propriétés : les matériaux les composant, les couples de frottement en résultant ainsi que le type d'ancrage à l'os utilisé. Ces choix de prothèse vont prendre en compte plusieurs paramètres tels que l'âge du patient, sa qualité osseuse, son niveau d'activité physique, etc.

1. Historique

Pour certains, la prothèse de hanche est considérée comme étant l'intervention du siècle.⁷

C'est en 1941 que Mac Kee propose la première prothèse de hanche dotée d'un couple métal/métal mais ce n'est seulement qu'en 1951 que celle-ci est implantée chez un patient.

De nombreuses prothèses se descellent et ceci est dû au fait que les composants de la prothèse ne sont pas correctement fixés dans l'os et se révèlent dès lors instables.

Apparaît alors un second problème, celui du frottement se produisant entre les différentes pièces de la prothèse.

En 1962, après de nombreuses recherches, Charnley va introduire de nouveaux matériaux dont le PEHD composant la cupule ainsi que l'acier inoxydable monobloc composant la pièce fémorale fixée à l'aide de ciment.

En 1974, il est alors mis en évidence que des débris dus à l'usure sont libérés dans l'organisme qui vont entraîner une réaction inflammatoire : les macrophages sont recrutés afin d'éliminer ces particules étrangères à l'organisme. Ces mêmes cellules de l'immunité vont dans le même temps s'attaquer à l'os environnant. Il en résultera donc un descellement de la prothèse.⁵

La même année, la prothèse à double mobilité voit le jour grâce à Gilles Bousquet et André Rambert.

En 1976, Gilles Bousquet, Professeur au CHU de Saint Etienne met en place les prothèses à double mobilité. Ce n'est que dans les années 2000, que des études ont prouvé que ce concept était lié à la diminution du nombre de luxations.⁷

Dans les années 2000, la prothèse de hanche ayant subi de nombreuses évolutions est banalisée mais le descellement est toujours bien présent dans les complications post-opératoires. De ce fait, de nouveaux matériaux biocompatibles voient le jour : le couple céramique/céramique notamment utilisé chez le sujet jeune et/ou actif pour sa biocompatibilité et son faible taux d'usure, par exemple.⁵

Après 60 années d'utilisation et d'évolution des prothèses de hanche, des progrès notables sont à souligner. En effet, dans les années 1970, le taux de mortalité par embolie pulmonaire était de 2% contre 1% en 2018. Cette diminution est mise en évidence par l'utilisation préventive de médicaments anticoagulants ainsi que le lever précoce des patients en post-opératoire.

La luxation post-opératoire est également en diminution de par l'évolution des techniques chirurgicales ainsi que la mise en place de la double mobilité des prothèses.

Également, dans les années 1970, les chirurgiens comptaient entre 4 et 5% d'infections post-opératoires. En 2018, ce chiffre a été abaissé à 1%.

Des progrès technologiques vont probablement continuer à être réalisés. Néanmoins, ils devraient être moins importants que ceux des 40 dernières années. Les progrès à venir devraient certainement se focaliser sur le coût de la prise en charge de la chirurgie et de la gestion post-opératoire.⁷

2. Les différents types de prothèses

a. Les prothèses totales de hanche (PTH)

Les prothèses totales de hanche (PTH) classiques se composent de trois éléments dont une pièce d'implantation cotyloïdienne se fixant sur le bassin (cotyle) appelée composant acétabulaire ou cupule cotyloïdienne ou prothèse cotyloïdienne, une tige fémorale s'insérant dans le fémur sur laquelle est fixée une tête fémorale chargée de réaliser la jonction entre le cotyle ou la prothèse cotyloïdienne et la tige fémorale.⁷

Une spécificité de ces prothèses totales de hanche est apparue : la double mobilité. Il s'agit de faire s'articuler deux têtes ensemble, dont l'une est fixée sur la tige fémorale, afin qu'elles puissent pivoter l'une sur l'autre. La double mobilité a un réel atout puisqu'elle augmente l'amplitude articulaire et diminue le risque de luxation.

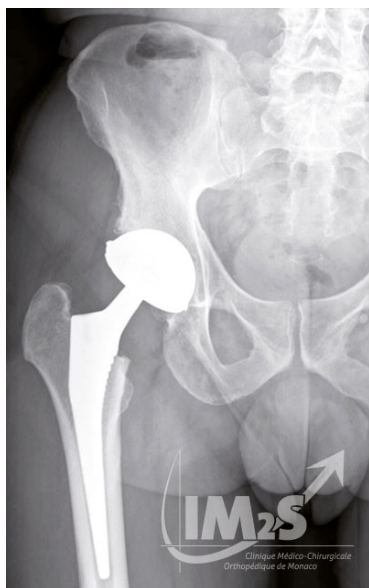


Figure 2 : Radiographie d'une prothèse totale de hanche (PTH) - <https://www.im2s.mc/prothese-de-hanche/>.

b. Les prothèses partielles de hanche

Les prothèses partielles de hanche appelées aussi prothèses (cervico)-céphaliques peuvent être de plusieurs types : la prothèse de hanche monobloc et la prothèse intermédiaire de hanche (PIH). La prothèse partielle intermédiaire à la différence de la monobloc présente une articulation entre la tête fémorale et la tige, ce qui permet à la tête de limiter ses mouvements dans le cotyle naturel du patient et donc de limiter l'usure de son cartilage cotyloïdien qui est l'un des inconvénients de la prothèse partielle monobloc, qui elle, va être soumise à l'usure. Qu'elles soient monobloc ou intermédiaire, ces prothèses partielles sont vouées à remplacer uniquement la tête fémorale (et la tige) et non le cotyle. Ces prothèses sont utilisées notamment en cas de fractures.

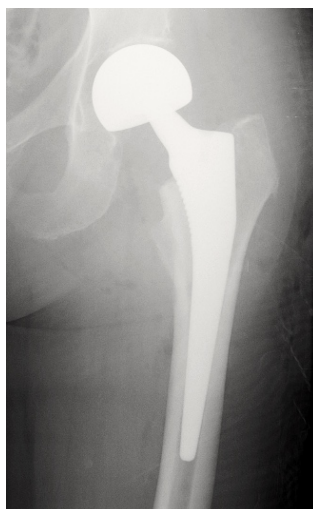


Figure 3 : Radiographie d'une prothèse partielle de hanche - <http://www.dr-simian.fr/chirurgie/hanche-chirurgie/pih/>.

Les prothèses de resurfaçage sont des prothèses vouées à conserver le col fémoral ainsi qu'une grande partie de la tête fémorale du patient et à éviter l'insertion d'une tige fémorale tout en conservant son capital osseux en supprimant uniquement le cartilage abîmé.⁸

Généralement de composition métallique, la prothèse de resurfaçage va reproduire à l'identique la forme et donc le fonctionnement de l'articulation originelle. Néanmoins, le risque de ce type de prothèse est la fracture du col du fémur du patient.⁹



Figure 4 : Radiographie d'une prothèse de resurfaçage de hanche - <https://www.im2s.mc/resurfacage-de-hanche/>.

c. Autres particularités des prothèses de hanche

Différentes tailles de têtes fémorales sont envisageables : de 22,2 à 36 mm. Lorsque la tête voit son diamètre diminuer, le risque de luxation s'accroît. Néanmoins, lorsque le diamètre de la tête augmente, le frottement s'accroît et favorise le relargage de débris dans l'organisme.⁸

Différents modes de fixation de ces prothèses au cotyle et/ou au fémur sont envisageables.

Il existe des prothèses (cotyle et/ou tige) cimentées et d'autres non cimentées. Si la prothèse n'est pas cimentée, c'est l'ostéointégration (press-fit) qui favorisera l'intégration définitive de la prothèse dans l'os en 6 à 12 semaines. Pour ce faire, les prothèses sont généralement recouvertes d'une fine couche d'hydroxyapatite qui est un composant de l'os dans sa partie minérale. La prothèse est généralement composée elle-même d'un revêtement ostéoconducteur afin de favoriser la repousse osseuse. Environ 75% des prothèses ne sont pas cimentées. 25% des prothèses qui sont cimentées sont généralement composées de polymères acryliques qui durcissent en 15 minutes.¹¹ On retrouve également des prothèses dotées d'un antibiotique intégré au ciment afin de limiter les infections.⁷

3. Les biomatériaux composant la prothèse

Plusieurs biomatériaux synthétiques ou naturels sont susceptibles de composer une prothèse de hanche. Le but est que le matériau fonctionne de manière appropriée dans son environnement biologique. Certains sont inertes et d'autres ont la capacité d'interagir avec les systèmes vivants.

a. Les polymères

Tout d'abord, les polymères sont des biomatériaux éligibles pour la composition d'une prothèse. En effet, le principal plastique utilisé dans ce type de prothèse est le polyéthylène. Il s'agit du plastique le plus couramment utilisé à travers le monde. Ses propriétés sont adéquates à l'utilisation prévue puisque le polyéthylène est un matériau très dur, inerte et biocompatible.

L'inconvénient notable est le risque d'usure avec le temps réduisant de ce fait la durée de vie de la prothèse.

Le polymère est synthétisé par la polymérisation de plusieurs monomères. De manière générale, le PEHD subit une polymérisation dite de coordination. Il sera nécessaire à la suite de ce processus de procéder à une recherche de métaux de type Aluminium, Chrome, Titane, Vanadium, Zinc, Zirconium, potentiellement issus de la polymérisation (présence de catalyseurs, etc.).¹⁰

Les polymères peuvent composer les cupules cotyloïdiennes des prothèses de hanche.¹¹

b. Les métaux

Ensuite, une seconde catégorie de matériaux est également utilisée dans la composition de la prothèse de hanche : les **métaux** tels que l'**inox**, le **cobalt-chrome-molybdène**, le **titane**.

Parmi ces métaux, le titane dispose d'une **bonne résistance à la corrosion**, d'une **faible densité**, d'une **résistance mécanique**, d'une **radio-opacité** et est **biocompatible**. Le titane « commercialement pur » est décliné en quatre grades avec des taux d'oxygène croissants dont le but est l'amélioration de la résistance.¹²

Le métal composera principalement les tiges fémorales, les têtes fémorales et les cupules cotyloïdiennes.¹¹

c. La céramique

Enfin, la céramique correspond à la troisième catégorie de matériaux utilisés.

Il existe des composants bio inertes qui sont l'alumine, le zircon et les composites alumine-zircon et des composants bio actifs comme les phosphates de calcium et l'hydroxyapatite.

De plus, des céramiques bio résorbables sont également sur le marché comme le phosphate tricalcique et le carbonate de calcium.

Les céramiques présentent de nombreuses propriétés dont la biocompatibilité, la résistance à l'usure, la stabilité structurelle, une durabilité supérieure à celle des autres matériaux ainsi qu'une mouillabilité excellente.¹³

La céramique composera notamment les têtes fémorales, les cupules cotyloïdiennes.¹¹

4. Les couples de frottement

Le couple de frottement de la prothèse de hanche est composé de la tête fémorale et de la cupule cotyloïdienne. La nature de chaque couple de frottement dépend du matériau qui compose chacune des deux parties en contact l'une avec l'autre.

Les couples de frottement possibles sont les suivants :

- le couple céramique/polyéthylène, couple utilisé pour illustrer la partie III suivante,
- le couple métal/polyéthylène,⁷
- le couple céramique/céramique, utilisé chez le sujet jeune et/ou actif.⁵

Le couple métal/métal a été abandonné en France pour des raisons que nous expliciterons dans la partie suivante (partie I.C.4.a).

Les couples dur-mou correspondent à des couples métal/polyéthylène ou céramique/polyéthylène.

Les couples dur-dur correspondent eux à des couples de frottement métal/métal qui ont été utilisés dans les années 1990 ainsi qu'à des couples céramique/céramique ou métal/céramique.⁸

Le couple de frottement est d'une importance capitale car il constitue la zone la plus fragile de la prothèse de par l'usure de celle-ci et la libération de débris dans l'organisme.

Enfin, la décision du choix du couple de frottement revient au chirurgien qui va prendre en compte divers paramètres et discuter de ces derniers avec le patient.

a. Controverse liée au couple de frottement métal-métal

En 2013, en France, environ 140 000 prothèses totales de hanche ont été implantées chez des patients. Environ 2% de celles-ci étaient de type métal/métal, c'est-à-dire qu'à la fois la tête et le cotyle étaient composés de métal (couple de frottement).

Il existe trois catégories de prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal :

- les prothèses avec tête fémorale de petit diamètre (<36mm),
- les prothèses avec tête fémorale de grand diamètre (>36mm),
- les prothèses dites de « resurfaçage ».

Dans certains cas et indépendamment de la nature des biomatériaux composant la prothèse, il est nécessaire de procéder à des réinterventions chirurgicales ou “révision” lorsque la prothèse montre des signes de dysfonctionnements ou de rupture.

Or, des études dans des pays étrangers ont démontré que le taux de reprise des prothèses à couple métal/métal était supérieur aux autres couples de frottement. En outre, ce taux de reprise se montre supérieur pour les prothèses avec tête fémorale de grand diamètre c'est-à-dire supérieur à 36 mm.

De ce fait, un regard plus attentif a été porté par les autorités compétentes : la FDA, Food and Drug Administration, aux États-Unis a organisé des auditions et la Commission européenne a initié plusieurs travaux à ce sujet afin d'analyser le risque encouru par les patients.

La question étudiée était celle de la toxicité des ions métalliques relargués due au frottement des différents composants de la prothèse au sein du milieu biologique et l'impact de ces particules sur le risque de descellement de la prothèse conduisant à une reprise précoce de celle-ci.

Les particules d'usure qui sont générées provoquent elles-mêmes une inflammation chronique sur le lieu d'implantation de la prothèse qui entraîne son descellement. Ce processus pathologique active les cellules de l'immunité dont les macrophages.

Suite à ces groupes de travail, plusieurs recommandations ont été émises par les autorités dont la contre-indication chez les femmes en âge de procréer et les patients présentant des allergies aux métaux.

Actuellement, nous ne trouvons plus sur le marché des prothèse à tête de petit diamètre inférieur à 36 mm qui sont à faible teneur en carbone, ni de prothèses à tête fémorale de grand diamètre supérieur à 36 mm. Pour ce qui est des têtes fémorales de petit diamètre inférieur à 36 mm à haute teneur en carbone, leur utilisation est permise puisque équivalente aux alternatives non métalliques.

Pour les patients ayant déjà été implantés, un suivi particulier doit être mis en place.¹⁴

5. Les signalements ANSM en France

Selon la définition du Code de la Santé Publique, la matériovigilance est considérée comme tout incident ou risque d'incident mettant en cause un DM ayant entraîné ou susceptible d'entraîner chez un patient, un utilisateur ou un tiers :

- un décès,
- une menace du pronostic vital,
- une incapacité permanente ou importante,
- une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation,
- la nécessité d'intervention médicale ou chirurgicale ou une malformation congénitale.

La déclaration à l'ANSM, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, est obligatoire pour tout fabricant, utilisateur ou tiers (ex. : distributeur) en ayant connaissance. Les patients n'ont pas d'obligation légale de déclarer mais ont l'autorisation de l'effectuer. L'ANSM se charge ensuite d'analyser la déclaration et d'investiguer.¹⁵

Afin de comprendre quels sont les défauts signalés en France se rapportant aux prothèses de hanche, voici l'analyse des alertes descendantes émises par l'ANSM sur la période décembre 2020 - octobre 2022¹⁶ :

Date de publication	Référence du dossier	Fabricant Nom du dispositif	Type d'information	Récapitulatif du défaut
10/12/2020	NA	Signature orthopaedics Produits du système total de hanche (tige, tête, cupule, insert)	Mise en quarantaine	Retard de renouvellement des certificats CE.
22/12/2020	NA	Johnson & Johnson Vis obturatrice utilisée en option avec la cupule PINNACLE®	Information aux utilisateurs	Risque que le trou destiné à recevoir la vis obturatrice apicale (optionnelle) sur les cupules PINNACLE® soit surdimensionné. La vis pourrait passer à travers la cupule sans s'arrêter ou dépasser légèrement en surface en raison d'un "filetage croisé" et l'insert pourrait être affecté. Les conséquences potentielles sont un allongement de la durée de la procédure chirurgicale, une mauvaise restauration de l'articulation, un descellement de l'implant, des douleurs dues à la fracture du revêtement en céramique de la cupule ainsi qu'une mauvaise mécanique des articulations.
26/01/2021	FSCA_20001	Implantcast Cotyle de hanche EcoFit® non cimenté (avec obturateurs) Cotyle de hanche EcoFit® EPORE® non cimenté	Information aux utilisateurs	Plusieurs incidents notifient le détachement d'obturateurs lors d'impacts pendant l'insertion du cotyle. La cause supposée implique des facteurs liés à la qualité de l'os des patients. Un incident a notifié la difficulté de retirer un obturateur autobloquant. Cela a donné lieu à une modification de la notice d'utilisation (ajout de l'avertissement suivant : « En cas d'altérations pathologiques du tissu osseux du patient opéré (ostéosclérose), il y a un risque de détachement des obturateurs du cotyle lors des impacts appliqués aux cotyles de hanche EcoFit® / EcoFit® EPORE® pour l'enfoncer dans l'os. ») et de la technique opératoire (ajout de mentions concernant la notice d'utilisation ainsi que la technique opératoire "insertion de vis"). Les conséquences sont l'allongement de l'intervention et la nécessité de reprise.
25/02/2021	R20244324	Johnson & Johnson Vis obturatrice apicale utilisée en option avec la cupule acétabulaire PINNACLE®	Rappel de produit	Risque que le trou destiné à recevoir la vis obturatrice apicale (optionnelle) sur les cupules PINNACLE® soit surdimensionné. La vis pourrait passer à travers la cupule sans s'arrêter ou dépasser légèrement en surface en raison

				<p>d'un "filetage croisé" et l'insert pourrait être affecté.</p> <p>Les conséquences potentielles sont un allongement de la durée de la procédure chirurgicale, une mauvaise restauration de l'articulation, un descellement de l'implant et des douleurs. Actuellement, seulement des allongements de durée de procédures ont été notifiés.</p>
04/03/2021	FA COF 2021 004 - FSN rev1	Corin Prothèses de hanche Oceane+, Meije Duo et Linea Tiges HLS Noetos et HLS kneetec	Information aux utilisateurs	Possibilité qu'une petite quantité d'adhésif soit transférée de la mousse sur le cône morse de tiges de hanche.
19/03/2021	FA COF 2021 004 - FSN rev2	Corin	Information aux utilisateurs	<p>Selon l'analyse des risques réalisée, la quantité d'adhésif transférée est nettement inférieure à la valeur toxicologique maximale admissible (5,51mg).</p> <p>Aucun rapport faisant état de dommages affectant la santé n'a été reçu.</p>
24/03/2021	NA	GB Gruppo Bioimpianti	Rappel de produit	<p>Problème de stérilisation d'un implant en polyéthylène.</p> <p>Pas de patients infectés de manière inexpliquée.</p>
10/05/2021	FA 2021- 01	Symbios Tige fémorale droite sans ciment HARMONY® revêtue d'hydroxyapatite	Rappel de produit	Les risques potentiels sont que le revêtement d'hydroxyapatite ne facilite pas l'ostéointégration comme prévu et favorise l'apparition d'un descellement aseptique fémoral conduisant à une révision chirurgicale précoce de la tige.
05/07/2021	ISSUE- 0721	Amplitude Tige fémorale INITIALE® modulaire à cimenter	Rappel de produit	Erreur d'étiquetage : aucune conséquence car détectable.
27/10/2021	HAT CM428 Lot 271547000	Groupe Lépine Têtes alumine	Rappel de produit	Erreur d'étiquetage : 28mm étiqueté alors que la taille réelle est 36mm. Le défaut est 100% détectable en per-opératoire car le chirurgien ne pourra pas impacter la tête dans le cotyle.
10/11/2021	Avis de sécurité 21/01	Mathys European Orthopedics Tige Centris	Information aux utilisateurs	<p>Protection stérile présentant des perforations.</p> <p>Les dangers en résultant sont la prolifération de germes entraînant une infection et un relâchement de la tige et une chirurgie de révision serait inévitable.</p>
10/12/2021	AQ 1531	Evolutis Cupule mobile MOONSTONE et	Information aux utilisateurs	Incidents de luxation intra-prothétique.

		SPHERIC RL		
21/03/2022	COREHIP NT1136R, NT1137R, NT1107R	B.BRAUN COREHIP	Rappel de lot	Décalage entre la râpe et les adaptateurs de col d'essai CoreHip et le guide de coupe CoreHip primaire du calcar.
04/05/2022	I_2022- 034_FSN_ 20220629	Dedienne santé SYMBOL STEM	Avis de sécurité	Erreur d'étiquetage (col long - col court) pouvant entraîner une inégalité de longueur du membre inférieur du patient.
05/05/2022	I_2022- 022_FSN_ 20220505	Dedienne santé SYMBOL STEM DS EVOLUTION GYRACUP E SYMBOL CUP NA	Avis de sécurité - Retrait de lot	Lors d'un programme de surveillance du nettoyage des implants, un résultat d'analyse dépassant le seuil d'alerte a été enregistré sur un lot d'une référence worst-case. Il est possible que les DM présentent un risque d'irritation, de sensibilité ou de toxicité.
Août 2022	FSN 2021-01- 29-03- AUG22 FSCA 2021-01- 29-03- AUG22	EXACTECH Inserts GXL EXACTECH pour système de hanche novation	Avis urgent de sécurité	Prédisposition relativement élevée à la charge excentrée des bords avec possibilité d'usure asymétrique précoce du polyéthylène et ostéolyse périacétabulaire et fémorale proximale.

Tableau 1 : Récapitulatif des informations de sécurité, retraits et rappels de lots provenant de l'ANSM concernant les prothèses de hanche entre décembre 2020 et octobre 2022 - Informations de sécurité. (s. d.). ANSM. Consulté le 17 juillet 2022, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/>.¹⁶

En conclusion, nous pouvons voir que les informations de sécurité, retraits ou rappels de lots provenant de l'ANSM concernent des problèmes liés à l'application du nouveau règlement concernant les dispositifs médicaux (MDR 2017:745), de défauts de fabrication et d'étiquetage et de défauts mécaniques. Également, des défauts évoqués sont en rapport avec la compatibilité biologique des prothèses comme par exemple la libération imprévue d'adhésif dans l'organisme, des problèmes liés à la stérilisation ou encore le manque de performances de céramiques bioactives.

D. L'intervention chirurgicale

1. Épidémiologie

a. Contexte épidémiologique de l'intervention chirurgicale

Tous les ans en France, 140 000 patients recourent à la mise en place d'une prothèse de hanche. Le vieillissement de la population auquel les pays industrialisés font face entraîne une augmentation progressive, de 1 à 2% par an, de la pose de prothèses de hanche. Leur pose de plus en plus précoce entraîne par conséquent une augmentation du taux de reprise.

La prothèse totale de hanche concerne une population âgée de 69,5 ans (+/- 10 ans) en moyenne avec une médiane de 71 ans. 57% des personnes opérées sont des femmes.

L'indication principale de la pose d'une prothèse totale de hanche est la coxarthrose primitive, viennent ensuite les causes traumatiques à hauteur de 25 à 30% qui peuvent être les fractures du col du fémur, notamment chez la personne âgée, la nécrose de la hanche pour 10%, la dysplasie de la hanche (anomalie congénitale morphologique de la hanche) pour 7 à 8% ainsi que les arthrites rhumatoïdes pour 5% des indications.

De manière générale, l'intervention ne va concerner qu'un seul côté. En effet, les interventions bilatérales sont rares et concernent 0,5 à 1% des cas.

En moyenne, une prothèse de hanche a une durée de vie de 20 ans et plus.⁷ Cette durée de vie va varier en fonction de différents paramètres tels que l'âge, l'IMC (Indice de Masse Corporelle), le degré d'activité du patient, le diamètre de la tête fémorale et le type de couple de frottement.¹¹

Pour les personnes subissant une opération en ayant plus de 75 ans, la survie de la prothèse à 10 ans est de 90%. En revanche, pour les personnes subissant une opération et ayant environ 55 ans, la survie prothétique à 10 ans est de 85% et à 20 ans de 70%.

La différence de survie prothétique observée est liée à l'activité physique qui nécessite une sollicitation plus importante de l'articulation. Le risque de réintervention dépend également d'autres facteurs comme par exemple le risque d'infection nécessitant une reprise.

Le risque de réintervention dans les trois premières années est de 3%, l'homme est plus impacté que la femme par ce risque. Chez le sujet âgé de 40 à 60 ans, ce risque de réintervention est augmenté à 3,5%. En revanche, ce chiffre est moindre chez le sujet de plus de 75 ans, qui subira une réintervention dans 2,5% des cas seulement.

Les benzodiazépines et les antidépresseurs augmentent le risque de réintervention à hauteur de 4%. En effet, de par leur effet pharmacologique (sédation, myorelaxation, etc.), ces médicaments augmentent le risque de chute et donc le risque de fracture.

Une étude suédoise a démontré qu'au-delà de restaurer la mobilité, réduire la douleur et améliorer la qualité de vie des patients, la prothèse de hanche améliore l'espérance de vie des patients. Jusqu'à 10 ans après la chirurgie, les patients opérés présentaient un taux de survie statistiquement significatif amélioré en comparaison avec la population générale : 1% à 1 an, 3% à 5 ans et 2% à 10 ans. L'amélioration du taux de survie est probablement liée à une explication multifactorielle.⁷

b. Les coûts liés à l'intervention chirurgicale

En France, une multitude de données sont accessibles librement et sont communément appelées les données en « Open data ».

Selon le rapport de la PMSI, le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, pour l'année 2019, nous retrouvons les données liées aux prothèses de hanche suivantes¹⁷ :

Pathologie	Coût	Nombre de séjours ou de jours	Nombre moyen de journées de présence	Âge moyen (années)	Score moyen de dépendance physique	Score moyen de dépendance cognitive
Arthroses de la hanche avec implant articulaire , score phy <= 8 - zéro jour	131,2 (journalier)	29 375 (journées)	NA	66,2	5,4	2,2
Arthroses de la hanche avec implant articulaire , score phy <= 8 - niveau 1	3 957,9 (séjour)	6 350 (séjours)	21,3	73,7	6,4	2,3
Arthroses de la hanche avec implant articulaire , score phy [9,12] - zéro jour	113,2 (journalier)	1 616 (journées)	NA	70,1	9,7	2,8
Arthroses de la hanche avec implant articulaire , score phy [9,12] - niveau 1	4 780,2 (séjour)	5 151 (séjours)	26,3	75,9	10,0	3,2
Arthroses de la hanche avec implant articulaire , score phy [9,12] - niveau 2	5 474,9 (séjour)	1 702 (séjours)	29,4	75,5	10,2	4,0
Arthroses de la hanche avec implant articulaire , score phy >= 13 - niveau 1	6 174,0 (séjour)	977 (séjours)	31,8	79,3	13,6	4,3
Arthroses de la hanche avec implant articulaire , score phy >= 13 - niveau 2	8 136,9 (séjour)	505 (séjours)	39,9	80,5	13,8	

Tableau 2 : Coûts liés aux prothèses de hanche pour l'année 2019 - Référentiel de coûts SSR 2019 | Stats ATIH. (s. d). ScanSanté. Consulté le 17 juillet 2022, à l'adresse <https://www.scansante.fr/referentiel-de-couts-ssr-2019>.¹⁷

Pour les patients présentant une arthrose de la hanche avec implant articulaire, on remarque que plus le score de dépendance physique augmente, plus l'âge moyen du patient et le nombre de journées de présence à l'hôpital augmentent. Néanmoins, le nombre de séjours diminue. En effet, plus le patient présente une dépendance forte, plus le nombre de séjours est faible mais leur durée et leur coût sont forts.

2. Méthodes d'intervention

Procéder à la chirurgie de la hanche signifie remplacer l'articulation naturelle coxo-fémorale par une prothèse de hanche.

Afin d'effectuer ce remplacement sous anesthésie générale, rachianesthésie ou péridurale⁹, le chirurgien a à sa disposition diverses techniques. Les voies classiques sont les suivantes :

- la voie antérieure table orthopédique dérivant de la voie de Hueter. Elle nécessite l'utilisation d'une table orthopédique et est très peu utilisée actuellement,
- la voie antéro-latérale ou De Hardinge ou Transglutéale,
- la voie postéro-latérale ou De Moore qui est la technique la plus utilisée aujourd'hui.

De plus, au cours de ces dernières années, se sont développées des techniques dites mini-invasives dont le but est de diminuer la taille des incisions et de préserver les muscles périarticulaires, les os et les tendons au maximum :

- la voie antérieure mini-invasive,
- la technique PATH mini-invasive postérieure,
- la technique Superpath.¹⁸

a. Chirurgie de reprise

Lorsqu'une prothèse de hanche a été posée, cette dernière nécessite parfois une réintervention dite de reprise afin de remplacer ou non la prothèse.

D'un côté, nous retrouvons les reprises avec remplacement partiel ou total de la prothèse, qui sont les plus fréquentes.

Plusieurs causes nécessitent la pratique de ce type d'intervention : l'usure qui concerne en général les composants en polyéthylène dont l'usure est un processus connu. L'usure progressive à l'origine du relargage de particules est à l'origine du descellement de la prothèse. Les symptômes liés à l'usure sont l'apparition de bruits anormaux et gênants.

Également, les reprises de prothèses peuvent résulter d'un descellement de la prothèse soit mécanique, soit traumatique, soit infectieuse (1%), ou de luxations récidivantes ou de fractures osseuses.

De l'autre côté, nous avons les reprises sans remplacement de la prothèse. Ce type d'intervention reste plus rare. Lors de ces interventions, le chirurgien peut effectuer des lavages articulaires, des remplacements de prothèses en cas de luxation, des libérations de tendons, des traitements de calcifications formées progressivement autour de l'articulation limitant la mobilité du patient.⁹

3. Indications

De manière générale, la PTH est conçue pour remplacer l'articulation naturelle de la hanche lorsque la masse osseuse du patient est en mesure de supporter l'implant.

La PTH est indiquée dans les cas suivants :

- les maladies dégénératives non infectieuses de l'articulation (ex. : arthrose ou nécrose avasculaire),
- les maladies infectieuses de l'articulation y compris l'arthrite rhumatoïde,
- les corrections d'anomalies fonctionnelles (ex. : dysplasie congénitale de la hanche),
- les lésions traumatiques de la hanche (ex. : fractures de la tête/col du fémur, arthrite traumatique),
- les antécédents d'intervention chirurgicale infructueuse de la hanche (ex. : fixation interne ou fusion de l'articulation, hémi-arthroplastie, resurfaçage ou prothèse totale).¹⁹

4. Effets indésirables et précautions d'emploi

L'intervention chirurgicale n'est pas dépourvue de complications. En effet, on distingue deux types d'effets indésirables. Les premiers peuvent survenir en per-opératoire, les seconds peuvent survenir en post-opératoire.

a. Effets indésirables peropératoires

Lors de l'intervention chirurgicale, les effets indésirables qui peuvent apparaître sont les suivants :

- des saignements des tissus ou des hématomes, qui sont la conséquence de lésions des vaisseaux sanguins situés à proximité de l'articulation,
- une perte de sensibilité ou une paralysie de la hanche qui sont la conséquence de lésions des nerfs situés à proximité de l'articulation,
- des fractures du bassin ou du fémur engendrées par la chirurgie et qu'il sera nécessaire de réparer au cours de l'intervention.²⁰

b. Effets indésirables postopératoires

Après l'intervention, il est possible que le patient développe d'autres types d'effets indésirables, tels que :

- une infection de la prothèse, résultant de la fixation d'une bactérie présente dans le sang sur la prothèse, qui se traduira par une rougeur de la cicatrice et/ou un écoulement persistant de celle-ci et qui nécessitera la prise d'antibiotiques,
- des saignements comme les hématomes, qui se résolvent soit spontanément soit nécessitent un drainage,
- une thrombose veineuse profonde ou phlébite, résultant de la présence d'un caillot sanguin dans une veine, se traduisant par des douleurs et un gonflement de la jambe pouvant mener à une embolie pulmonaire qui sera traitée par anticoagulants durant 4 à 6 semaines. Le port de bas de contention est recommandé en prévention ainsi que le lever du patient le plus tôt possible après l'intervention,
- une luxation de la hanche où la tête de la prothèse sort de la cupule provoquant des douleurs importantes ainsi qu'une impossibilité de mobilisation de la hanche. Ces luxations dépendent de plusieurs facteurs dont la technique chirurgicale, les implants utilisés et les facteurs propres à chaque personne. Ils peuvent être de deux types :
 - une luxation postérieure où la tête du fémur se déboîte vers l'arrière,
 - une luxation antérieure où la tête du fémur se déboîte vers l'avant,
- une inégalité de longueur des deux jambes pouvant être rétablie via le port de semelles,²⁰

- l'apparition d'une cicatrice boursouflée dite chéloïde dont certaines zones à proximité sont moins sensibles,
- une irritation des tendons avoisinants la prothèse entraînant des douleurs.⁹

Ainsi, lors de la première année suivant la chirurgie de la hanche, il est possible que les complications suivantes persistent :

- l'infection : d'autres infections peuvent atteindre la prothèse, comme les infections cutanées, digestives, urinaires, etc., mais sont de l'ordre d'1% seulement puis augmentent à 2% après 10 ans. Ce type d'infection peut être lié aux comorbidités des populations vieillissantes qui diminuent l'immunité,
- la luxation,
- les fractures péri-prothétiques ou des composants de l'implant lui-même : en particulier chez le sujet jeune, ces fractures sont liées à une ostéopénie autour des implants pouvant être d'origine mécaniques ou biologiques (notamment les débris d'usure),⁷
- le descellement de la prothèse : il est lié à l'usure de la prothèse provoquant des douleurs et une certaine instabilité. 2 à 5% des patients sont concernés,²⁰
- la calcification des tissus avoisinants entraînant une douleur limitant la mobilité.

De manière générale, une prothèse qui pose problème va se manifester par plusieurs signaux : la douleur s'accompagnant d'une boiterie mais également d'une raideur de l'articulation et des signes évoquant une infection tels que la fièvre, une rougeur, un gonflement et un écoulement de la cicatrice.⁹

c. Focus sur le descellement de la prothèse de hanche

Lors d'un descellement de la prothèse de hanche, le contact entre la hanche et l'implant n'est plus optimal, se caractérisant par une mobilité anormale entre la prothèse et l'os empêchant le mouvement de la marche.

Il existe deux types de causes :

- soit il peut s'agir d'une simple usure naturelle de la prothèse associée au vieillissement de l'os, dans ce cas, il s'agit du descellement aseptique,
- soit il peut s'agir d'une infection et dans ce cas il s'agit d'un descellement septique.

Il est toutefois possible que la rupture de la prothèse trouve son origine dans un traumatisme ou que la prothèse ne soit pas correctement insérée dans l'os.

Plus le patient est jeune, plus le risque de descellement est important. De manière générale, c'est au cours de la douzième année que le descellement apparaît. D'autres facteurs de risques entrent également en jeu, comme l'IMC, le niveau d'activité physique ou encore la qualité de fixation de la prothèse.

Le premier signe en faveur du descellement de la prothèse de hanche est la douleur persistante et oscillante entre la hanche, la fesse et le genou. Il est à noter que l'articulation s'enraidit et le patient fait face à une perte de mobilité ainsi qu'à une boiterie.

Lors d'un descellement septique, les douleurs sont accompagnées de fièvre, rougeur, écoulement (cicatrice) et engendrent des répercussions osseuses. L'intervention nécessaire est celle de la reprise de la prothèse de hanche.

Au fil du temps, la surface de friction entre la tête fémorale et la cupule s'use et libère des microparticules. Ces particules sont prises en charge par l'organisme qui tente de les éliminer via la digestion de celles-ci entraînant une réaction inflammatoire à l'interface entre l'os et la prothèse, aboutissant à un descellement de celle-ci : soit de la cupule, soit de la tige fémorale, soit de ces deux composants. De ce fait, l'os entourant la prothèse s'affine et génère un risque de fracture.

Lorsque l'os est détruit par l'inflammation, il sera nécessaire de le reconstruire par une greffe osseuse soutenue par un renfort métallique après nettoyage des débris. Ensuite, le côté du fémur doit être ouvert afin de récupérer la tige fémorale, il s'agit de la fémorotomie, puis une nouvelle tige est mise en place et stabilisée par des vis à sa partie distale. Enfin, des cerclages métalliques sont positionnés autour du fémur.⁵

d. Focus sur les infections de la prothèse de hanche

Face aux infections sur les prothèses de hanche, en 2020, la HAS, Haute Autorité de Santé, a réalisé une enquête revenant sur un indicateur : les infections du site opératoire 3 mois après la pose de la prothèse de hanche.

Tout d’abord, il a été compté le nombre d’infections au site opératoire 3 mois après la pose d’une prothèse totale de hanche (PTH) :

Analyse des données	Nombre d’infections au site opératoire 3 mois après la pose d’une PTH
2020	635 dont 622 lors d’une réhospitalisation (98%)
2019	806 dont 790 lors d’une réhospitalisation (98%)

Tableau 3 : Nombre d’infections au site opératoire après la pose d’une PTH en 2019 et 2020 - Banaei-Bouchareb, L. B.-B. (2021, décembre). Infections sur prothèse de hanche en chirurgie orthopédique. HAS (Haute Autorité de Santé).²¹

Sur l’année 2020, il a été rapporté 635 infections au site opératoire 3 mois après la pose d’une PTH. Sur ces 635 infections, 622 ont été révélées lors d’une réhospitalisation des patients.

Sur l’année 2019, 806 infections au site opératoire 3 mois après la pose d’une PTH ont été rapportées dont 790 ont été révélées lors d’une réhospitalisation.

Il a ensuite été mis en évidence le délai d’apparition de ces infections au site opératoire²¹ :

	Données 2020		Données 2019	
	Délai moyen (j)	Délai médian (j)	Délai moyen (j)	Délai médian (j)
PTH	27,3	23,0	27,6	23,0

Tableau 4 : Délai d’apparition des infections au site opératoire après la pose d’une PTH en 2019 et 2020 - Banaei-Bouchareb, L. B.-B. (2021, décembre). Infections sur prothèse de hanche en chirurgie orthopédique. HAS (Haute Autorité de Santé).²¹

D’après ces données, le délai moyen d’apparition des infections au site opératoire après la pose d’une PTH est de l’ordre de 27,5 jours, ce qui correspond à une apparition à court terme.

e. Précautions d'emploi

En termes de précautions d'emploi, il sera nécessaire que le chirurgien émette les informations suivantes au patient : lors d'une IRM, celui-ci doit signaler auprès des praticiens qu'il est porteur d'un implant métallique. En effet, lors d'une IRM, les implants métalliques présentent un risque de migration et/ou d'échauffement et peuvent générer des artéfacts de type distorsion et/ou perte de signal pouvant induire une mauvaise interprétation de l'image.¹⁹

5. Contre-indications

Généralement, il est recommandé que le support osseux du patient soit adapté à la réception de la PTH afin que les différents composants soient correctement fixés de manière à être efficaces.

De ce fait, l'implantation est contre-indiquée lorsque le patient présente des pathologies réduisant ou dégradant l'os destiné à accueillir la prothèse. Certaines pathologies, de par leur gravité, peuvent faire l'objet d'une contre-indication à la mise en place d'une PTH. L'état de santé global du patient doit être étudié dans sa totalité afin de définir le bénéfice d'une telle intervention.

Les contre-indications sont les suivantes :

- l'ostéoporose,
- l'ostéomalacie,
- l'ostéogenèse imparfaite,
- l'hypophosphatémie,
- l'irrigation insuffisante de l'os ou de l'articulation,
- les infections systémique ou locale,
- les antécédents d'exposition à de fortes doses de radiothérapie,
- les conditions psychologiques ou neurologiques susceptibles de limiter la capacité ou la volonté du patient à restreindre son activité physique,
- l'immaturation squelettique,
- les pathologies ou activités pouvant exposer les composants prothétiques à une charge excessive (ex. : obésité, insuffisance musculaire, etc.).¹⁹

II. Contexte des normes ISO 10993

A. Medical Devices Regulation 2017:745 et Normes ISO 10993

1. Medical Devices Regulation 2017:745

Le *Medical Devices Regulation 2017:745*, de son diminutif MDR 2017:745, est entré en vigueur le 26 mai 2021 après avoir été publié le 5 avril 2017. Ce règlement d'ordre européen est relatif aux dispositifs médicaux, et modifie la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009 et abroge les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. S'agissant d'un règlement, celui-ci est d'application immédiate et aucune transposition n'est possible. De ce fait, la législation française doit s'adapter à ce texte par publication d'Ordonnances, modification du Code de la Santé Publique, etc. afin d'être conforme.

Pour chaque DM, l'évaluation biologique doit être traitée et documentée dans la documentation technique car elle représente une étape clé dans le processus d'évaluation et de gestion des risques mais également à des fins d'obtention du marquage CE.

De manière générale, le règlement évoque qu'une attention particulière doit être accordée à la compatibilité des matériaux et des substances utilisées avec les tissus biologiques, les cellules et les liquides corporels en fonction de la destination du dispositif.

Une évaluation préclinique doit être fondée sur les données des essais précliniques et les données expérimentales pertinentes comprenant les calculs de conception, les essais in vitro et in vivo, sur les animaux, mécaniques ou électriques, de fiabilité, la validation de la stérilisation, la vérification et la validation de logiciels, les essais de performances, l'évaluation de la biocompatibilité et de la sécurité biologique.

Selon l'annexe II du MDR 2017:745, relative à la documentation technique du DM, le *point 6 intitulé "Vérification et validation du produit"* introduit la notion du contenu de la documentation concernant les résultats et les analyses critiques de l'ensemble des études et/ou des essais de vérification et de validation qui ont été réalisés sur le produit afin de démontrer que celui-ci répond aux exigences générales en matière de sécurité et de performances.

La *partie 1 "Données précliniques et cliniques"* de ce même point 6 précise que tous types de résultats qui concernent la sécurité préclinique et le respect des spécifications, qu'ils soient issus d'essais d'ingénierie, de simulations, sur les animaux ou issus de la littérature doivent être intégrés à la documentation. Également, doivent être communiquées les informations relatives à la conception et aux protocoles d'essais, aux méthodes d'analyse des données, à la synthèse de données et de conclusions des essais liés à la biocompatibilité en recensant tous les matériaux en contact direct ou indirect avec le patient ou l'utilisateur, la caractérisation physico-chimique et microbiologique ainsi que la sécurité électrique et la compatibilité électromagnétique.

La *partie 2 intitulée "Informations supplémentaires requises dans des cas spécifiques"* du point 6 indique les exigences requises lorsque des substances s'additionnent au dispositif en tant que tel, en voici le détail :

- nécessité de fournir les données de sécurité et de qualité ainsi qu'une justification de l'utilité à incorporer comme partie intégrante dans le dispositif une substance, qui, si elle est utilisée séparément, est considérée comme un médicament ;
- nécessité de mentionner tous les matériaux d'origine humaine ou animale utilisés dans le DM en fournissant leurs informations détaillées dès lors que des tissus ou des cellules d'origine humaine ou animale, ou de leurs dérivés sont incorporés comme partie intégrante dans le DM ;
- dans le cas des dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain et qui sont absorbées ou dispersées localement par celui-ci, il sera nécessaire de communiquer les informations détaillées relatives à la conception et aux protocoles des essais, aux méthodes d'analyse des données, ainsi que des synthèses de données et des conclusions des essais. Dans le cas d'études portant sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion, il sera nécessaire d'étudier les éventuelles interactions de celles-ci et de leurs produits dans le corps humain, avec d'autres dispositifs, médicaments ou substances. Également, la tolérance locale, la toxicité (en dose unique et répétée),

la génotoxicité, la carcinogénicité et la toxicité pour la reproduction ou le développement devront être étudiés. En l'absence de telles études, une justification devra être fournie.

Une justification sera obligatoire dans le cas où les dispositifs contiennent des substances cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction ou des perturbateurs endocriniens. Si aucun nouvel essai n'a été effectué, la documentation devra le justifier (ex. : essais de biocompatibilité sur des matériaux identiques déjà réalisés lorsque ces matériaux ont été utilisés sur une version précédente).²²

2. Normes ISO 10993

La *norme ISO 10993* a dernièrement évolué en réponse aux exigences réglementaires mais également en réponse aux préoccupations éthiques et scientifiques qui exigent le remplacement de l'expérimentation animale par l'adoption de stratégies d'essai plus fiables et prédictives.

Les documents généraux de la *norme ISO 10993* sont les suivants :

- *NF EN ISO 10993-1:2020* : Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion des risques,
- *NF EN ISO 10993-2:2006* : Exigences relatives à la protection des animaux,
- *NF EN ISO 10993-8:2001* : Sélection et qualification des matériaux de référence utilisés pour les essais biologiques,
- *NF EN ISO 10993-17:2009* : Établissement des limites admissibles des substances relargables,
- *FD ISO/TR 10993-22:2017* : Lignes directrices sur les nanomatériaux.

Les documents régissant la caractérisation physico-chimique sont les suivants :

- *NF EN ISO 10993-18:2020* : Caractérisation chimique des matériaux des dispositifs médicaux au sein d'un processus de gestion du risque,
- *XP ISO/TS 10993-19:2022* : Caractérisation physico-chimique, morphologique et topographique des matériaux,
- *NF EN ISO 10993-12:2021* : Préparation des échantillons et matériaux de référence,

- *NF EN ISO 10993-9:2021* : Cadre pour l'identification et la quantification des produits potentiels de dégradation,
- *NF EN ISO 10993-7:2008* : Résidus de stérilisation à l'oxyde d'éthylène,
- *NF EN ISO 10993-13:2010* : Identification et quantification de produits de dégradation de dispositifs médicaux à base de polymères,
- *NF EN ISO 10993-14:2009* : Identification et quantification des produits de dégradation des céramiques,
- *NF EN ISO 10993-15:2009* : Identification et quantification des produits de dégradation issus des métaux et alliages.

Les documents régissant les tests biologiques sont les suivants :

- *NF EN ISO 10993-3:2014* : Essais concernant la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité sur la reproduction,
- *NF EN ISO 10993-4:2018* : Choix des essais pour les interactions avec le sang,
- *NF EN ISO 10993-5:2010* : Essais concernant la cytotoxicité in vitro,
- *NF EN ISO 10993-6:2017* : Essais concernant les effets locaux après implantation,
- *NF EN ISO 10993-10:2013* : Essais d'irritation et de sensibilisation cutanée,
- *NF EN ISO 10993-11:2018* : Essais de toxicité systémique,
- *NF EN ISO 10993-16:2017* : Conception des études toxicocinétiques des produits de dégradation et des substances relargables,
- *ISO/TS 10993-20:2006* : Principes et méthodes relatifs aux essais immunotoxicologiques des dispositifs médicaux.²³

Le document cadre, l'*ISO 10993-1* nommé comme suit "Évaluation et essais au sein d'un processus de gestion des risques" décline plusieurs principes généraux dont l'intégration des mécanismes de base des réponses tissulaires : la biocompatibilité ainsi que la réduction du nombre d'animaux utilisés pour les essais précliniques des dispositifs médicaux.²⁴

La série de normes a pour but de mettre à la disposition des opérateurs économiques des outils stratégiques, techniques et scientifiques afin de procéder à l'évaluation de la sécurité biologique de leur DM.²⁵

De plus, si des normes spécifiques au DM faisant l'objet d'une étude de compatibilité biologique existent et incluent des recommandations spécifiques, il sera nécessaire de les prendre en compte.

B. Concept de l'évaluation préclinique

Les études précliniques sont l'ensemble des tests in vitro réalisés sur les dispositifs médicaux. Ainsi, la biocompatibilité est définie comme l'aptitude des matériaux et des dispositifs médicaux à remplir une fonction donnée sans effet indésirable.²⁴

La biofonctionnalité est définie par la capacité d'un matériau à effectuer une tâche spécifique attendue.

La biostabilité ou la biodurabilité est caractérisée par un effet minimal sur les propriétés fonctionnelles dans une situation spécifique.

La biosécurité est définie par une réponse appropriée systémique et locale n'engendrant pas de toxicité, mutagénèse ou carcinogénèse. De ce fait, un matériau toxique n'est pas biocompatible.²⁶

1. Explication du risque biologique

L'origine des risques biologiques est variée. En effet, ils sont généralement issus de la présence de composés de basse masse molaire dans les matériaux composant les DM et peuvent provenir des procédés de synthèse, des processus de transformation, des processus de conditionnement, des méthodes de stérilisation, des conditions de stockage ou de transport, par exemple.²⁵

2. Champ d'application

La sécurité biologique est une exigence réglementaire. De ce fait, l'évaluation biologique s'impose à tout DM ayant un contact direct ou indirect avec le patient et/ou le praticien.²⁴

Le but de réaliser l'évaluation préclinique sur le produit fini et conditionné, résulte du fait de pouvoir étudier l'ensemble de ses composants : les matières de synthèse, la formulation, la fabrication (ex. : additifs), les résidus de nettoyage, de désinfection, de stérilisation, etc.²⁷

La sécurité biologique s'évalue sur la totalité du cycle de vie du produit.²⁸

L'évaluation préclinique d'un DM se réalise en cours de développement ou en cours d'utilisation si des modifications apparaissent telles qu'un changement de matériaux, l'apparition d'effets indésirables inattendus, etc.²⁷

3. Process

Les objectifs de l'évaluation préclinique sont nombreux et comprennent la démonstration de la sécurité biologique, de la performance, du caractère innovant revendiqué et la justification de l'indication.

La stratégie retenue pour l'évaluation comprend la revue de la littérature, l'analyse des risques selon la norme *ISO 14971* et la réalisation de tests précliniques. Suite à ces différentes études, le fabricant va maîtriser les risques de son DM et de ce fait le risque global sera connu et maîtrisé assurant ainsi la sécurité du patient.

Pour ce faire, il sera nécessaire de réaliser différentes étapes :

- identifier les matières présentes ainsi que leur qualité, quantité et toxicité,
- déterminer la durée de vieillissement des matériaux ainsi que leurs extractibles et relargables (résidus de synthèse, produits de dégradation, de recombinaison, etc.),²⁷

- les extractibles et relargables sont des substances, non identifiées ou partiellement identifiées, présentes en quantités variables, cédées par les matériaux ou le DM à partir de la surface de contact,
 - les relargables sont des substances qui migrent en condition d'usage, de conservation ou de mise en stabilité c'est-à-dire en conditions d'utilisation clinique,
 - les extractibles sont des substances qui sont extraites dans des conditions agressives de température ou d'agitation ou de temps ou de polarité de solvant,²⁴
- procéder à la caractérisation physico-chimique en identifiant notamment les substances CMR,²⁷
 - la caractérisation chimique est définie comme l'identification et la quantification des substances présentes dans les matériaux composant le DM afin d'assurer leur conformité avec les limites admissibles,²⁴
- procéder à la caractérisation biologique in vivo et in vitro,
- statuer sur le rationnel scientifique via l'argumentaire.⁷

Plusieurs documents peuvent faire l'objet d'une analyse approfondie tels que l'état de l'art, les documentations fournisseurs et notamment les fiches de sécurité des substances, les certificats de conformité à des monographies de la Pharmacopée européenne, les normes harmonisées, les données de sécurité générées après utilisation d'un matériau dans un environnement clinique, les bases de données chimiques, etc.²⁵

En résumé, l'évaluation de la sécurité biologique nécessite :

- l'identification des substances toxiques pouvant potentiellement causer des dommages,
- l'évaluation de chaque risque biologique,
 - risques généraux : matériaux (extractibles, etc.) et procédés de fabrication,
 - risques spécifiques : présence de substances CMR, perturbateurs endocriniens, nanomatériaux, substances actives médicamenteuses, substances d'origine animale,
- l'évaluation puis le contrôle du risque résiduel global,
- la vérification de l'efficacité de ce contrôle.²⁴

Enfin, une fois toutes les données recueillies, le but est de procéder à l'évaluation des données disponibles et d'en identifier les lacunes sur la base de l'analyse de risques afin de procéder à la réalisation des tests nécessaires à la confirmation de la biocompatibilité du DM.

Premièrement, ces tests consisteront à extraire les substances de leur matrice puis à les identifier qualitativement et quantitativement afin d'en déduire leur sécurité biologique. Il est possible de réaliser plusieurs types d'extractions telles que l'extraction simulée, mimant les conditions d'usage du dispositif (relargables), l'extraction exagérée, forçant la libération des extractibles ainsi que l'extraction exhaustive dont le but est de répéter les étapes d'extraction. La répétabilité et la reproductibilité des méthodes seront à démontrer ainsi que la spécificité, les limites de détection et de quantification, la précision, l'exactitude, la linéarité et la stabilité.

Certaines substances ne peuvent pas être identifiées. De ce fait, un seuil de concentration analytique pour les extractibles et relargables d'origine organique a été mis en place se nommant seuil d'évaluation analytique (AET). Lorsque tout analyte détecté est supérieur à l'AET, ce dernier devra faire l'objet d'une analyse toxicologique.²⁵

Les différents paramètres de l'évaluation biologique peuvent être :

- l'information physique et chimique,
- la cytotoxicité,
- la sensibilisation,
- l'irritation ou la réactivité intracutanée,
- la pyrogénicité liée aux matériaux,
- la toxicité aiguë systémique,
- la toxicité subaiguë,
- la toxicité sub-chronique,
- la toxicité chronique,
- les effets d'implantation,
- l'hémocompatibilité,
- la génotoxicité,
- la carcinogénicité,
- la reprotoxicité et la toxicité développementale,
- la dégradation.²⁹

III. Évaluation biologique des dispositifs médicaux selon la norme ISO 10993-1 : cas de la prothèse de hanche

Un guide du GMED a été publié afin de procurer aux industriels la marche à suivre quant à l'évaluation de la sécurité biologique de leurs DM (*cf Annexe I : Évaluation biologique des dispositifs médicaux selon la norme 10993-1 - GMED²*). Ce guide décline la rédaction du dossier d'évaluation biologique ou *Biological Evaluation Report (BER)* en plusieurs étapes.

Tout d'abord, ce guide promeut l'identification des normes et référentiels appliqués pour le dispositif médical en termes d'évaluation biologique. L'objectif de cette étape est de répertorier les normes et les référentiels applicables au DM pour lequel on évalue la compatibilité biologique. Si, pour des raisons spécifiques, plusieurs normes ou référentiels s'appliquent en matière d'évaluation de la sécurité biologique du DM, on retiendra la norme ou le référentiel le plus spécifique ou celui dont le niveau d'exigence est le plus élevé.

Ensuite, la composition, la description, la fabrication et l'utilisation du dispositif médical doivent être détaillées. Cette étape du process d'évaluation biologique du DM vise tout d'abord à communiquer la composition du dispositif, c'est-à-dire à fournir le détail de tous les matériaux entrant dans la composition de ce dernier, qu'ils soient en contact direct ou indirect avec l'organisme. Également, il est nécessaire de décrire les caractéristiques du produit fini. Pour cela, il sera important de prendre en compte leurs effets physiques s'ils influent sur la biocompatibilité. De plus, il est attendu une description de l'effet biologique attendu et revendiqué. La description des étapes de réalisation du DM et les lieux de réalisation correspondants doivent être mentionnés. De ce fait, il est nécessaire de communiquer sur les adjuvants de fabrication utilisés, les contaminants, les résidus des processus prévus et les impuretés connues ou suspectées. Enfin, la méthode de stérilisation utilisée et le nombre de stérilisations revendiquées doivent être communiqués ainsi que les matériaux d'emballage. Enfin, les conditions d'utilisation prévues du DM ainsi que la performance clinique revendiquée doivent faire l'objet d'une description. De plus, la durée de vie revendiquée mais également la date de péremption ou durée de validité et les conditions de stockage doivent faire l'objet d'une communication.

Il est nécessaire de procéder à la catégorisation du dispositif médical par définition de la nature et de la durée de contact avec le corps humain à l'aide d'une matrice prévue à cet effet.

Vient ensuite l'identification des potentiels risques biologiques du dispositif médical ou les phénomènes dangereux biologiques. En prenant en compte la composition du DM, son utilisation et sa catégorisation, les paramètres à évaluer doivent être définis lors de l'appréciation du risque biologique.

Suite à l'analyse des risques biologiques, les informations physiques et chimiques pour l'analyse de ces risques biologiques / caractérisation du dispositif médical doivent faire l'objet d'une analyse approfondie. Pour cela, il sera nécessaire de collecter ou de générer les informations physiques et chimiques du DM ainsi que ses données toxicologiques qualitatives et quantitatives. La caractérisation chimique est la première étape du processus et est à réaliser selon la norme *ISO 10993-18* à l'aide des différentes sources disponibles. Ensuite, vient la phase d'évaluation toxicologique. Elle se fait grâce aux seuils toxicologiques renseignés dans les réglementations en vigueur.

Il est ensuite nécessaire de procéder à l'analyse de l'écart et choix des paramètres biologiques pour l'évaluation. Le but de cette étape est d'évaluer les informations disponibles et de les comparer aux données nécessaires à l'évaluation de la sécurité biologique du DM afin d'identifier les options pouvant combler les lacunes. De ce fait, il sera nécessaire de justifier la nécessité de réaliser ou non des essais complémentaires. Si les données sont suffisantes pour répondre à tous les risques potentiels identifiés alors l'industriel peut procéder à la dernière étape qu'est l'analyse globale des résultats, sinon, un programme d'essai biologique devra être implémenté et documenté. Le but étant de prouver que les phénomènes dangereux biologiques identifiés sont jugés acceptables.

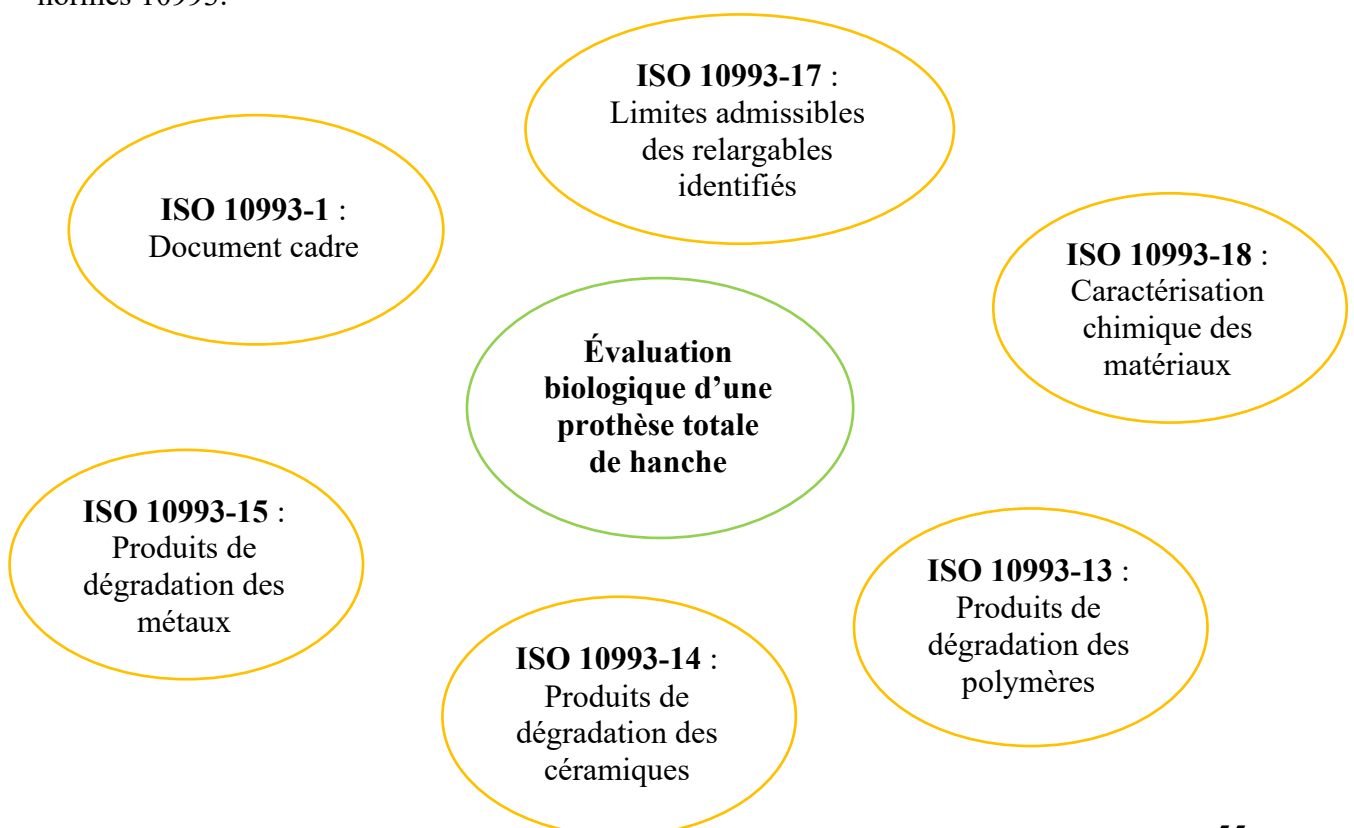
Enfin, l'industriel réalisera une analyse globale des résultats. Le but sera de procéder à la compilation et à l'analyse de l'ensemble des données décrites et/ou résultats obtenus puis de conclure quant à l'acceptabilité de chaque risque biologique identifié afin de confirmer la sécurité biologique. Concernant la gestion des risques, une évaluation globale devra être réalisée démontrant une maîtrise de tous les risques potentiels à un niveau acceptable afin d'obtenir un bénéfice probable pour la santé par rapport aux risques probables de blessure ou maladie provenant de l'emploi du dispositif.

Enfin, les données post-marché devront faire l'objet d'un suivi afin de vérifier les actions de maîtrise, d'identifier les risques nouveaux et de mettre à jour la veille scientifique relative à la toxicité et aux risques biologiques associés au DM.³⁰

A. Contexte de l'évaluation biologique

Afin d'effectuer l'évaluation biologique d'un dispositif médical, notre choix s'est porté sur la prothèse totale de hanche. En effet, la PTH est formée par divers composants que sont la tige fémorale, la tête fémorale ainsi que la cupule cotyloïdienne. Dans de nombreux cas, ces trois éléments sont composés de trois matériaux différents : les polymères, les céramiques et les métaux. La composition hétérogène de la prothèse de hanche met en exergue la complexité de l'évaluation préclinique de celle-ci puisqu'elle nécessitera différentes stratégies de caractérisation. D'un point de vue réglementaire, l'accent est mis sur la caractérisation physico-chimique de tous les composants de ce dispositif implantable et stérile, qui doit être réalisée de manière complète et approfondie afin de pouvoir effectuer l'évaluation sur l'animal dans le but d'apporter la preuve d'efficacité.

Pour cela et comme décrit dans la partie II, les industriels ont à leur disposition la série de normes 10993.



B. Identification des normes et référentiels appliqués pour le dispositif médical en termes d'évaluation biologique

Les normes et référentiels que l'on sera amené à utiliser pour démontrer la sécurité biologique de la PTH sont la série de *normes ISO 10993* régissant la biocompatibilité des dispositifs médicaux ainsi que la *norme ISO 14971:2019* intitulée "Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux".

Pour ce qui est de la série de *normes ISO 10993*, se référer à la partie II précédente.

La norme 14971:2019 est une norme spécifique à la gestion des risques liée aux DM, s'appliquant à tous les stades du cycle de vie d'un DM, que ces risques soient d'ordre électrique, liés à l'aptitude à l'utilisation ou à la biocompatibilité, par exemple.

Le but de la norme est d'identifier les dangers qui sont associés au DM, estimer et évaluer les risques qui en découlent et à les maîtriser puis à surveiller l'efficacité des moyens de maîtrise de ces risques. Cette norme spécifie donc la terminologie, les principes et un processus de gestion des risques relatifs aux dispositifs médicaux.

La norme impose aux *fabricants* d'établir des critères objectifs d'acceptabilité des *risques*, mais ne spécifie pas de niveaux de *risque* acceptables.²³

De ce fait, dans l'évaluation de la biocompatibilité de la PTH, nous procéderons à une analyse des risques biologiques de la façon suivante :

- Identification du danger
- Estimation et évaluation des risques
- Maîtrise des risques
- Vérification de l'efficacité des moyens de maîtrise des risques
- Acceptabilité des risques

C. Composition, description, fabrication et utilisation du dispositif médical

1. Composition du dispositif médical

- Identification des matériaux

- Prothèse cotyloïdienne :
 - Polyéthylène Highcross haute densité (UHMWPE hautement réticulé)
- Prothèse de tête fémorale :
 - Céramique BIOLOX® DELTA
- Tige fémorale :
 - Alliage de titane TA6V4

- Formulation qualitative et quantitative de chaque matériau

- Prothèse cotyloïdienne :
 - $[\text{CH}_2\text{-CH}_2]_n^{31}$: environ 100%
- Prothèse de tête fémorale :
 - Alumine - $[\text{Al}_2\text{-O}_3]$: 81,6%
 - Zirconium - $[\text{Zr-O}_2]$: 17%
 - Autres oxydes : 1,4%³²
- Tige fémorale :
 - Titane - $[\text{Ti}]$: 50 à 100%
 - Aluminium - $[\text{Al}]$: 0 à 40%
 - Niobium - $[\text{Nb}]$: 0 à 27%
 - Vanadium - $[\text{V}]$: 0 à 10%
 - Tungstène - $[\text{W}]$: 0 à 10%
 - Molybdène - $[\text{Mo}]$: 0 à 10%
 - Fer - $[\text{Fe}]$: 0 à 10%
 - Chrome métal - $[\text{Cr}]$: 0 à 10%
 - Zirconium - $[\text{Zr}]$: 0 à 5%
 - Yttrium - $[\text{Y}]$: 0 à 3%
 - Étain - $[\text{Sn}]$: 0 à 3%
 - Bore - $[\text{B}]$: 0 à 1%³³

- **Le nom chimique**
 - Prothèse cotyloïdienne :
 - Polyéthylène haute densité (PEHD)
 - Prothèse de tête fémorale :
 - Composite Alumine-Zircone³²
 - Tige fémorale :
 - Alliage de titane Ti-6Al-4V

- **Le numéro CAS**
 - Prothèse cotyloïdienne :
 - N°9002-88-4³⁴
 - Prothèse de tête fémorale :
 - [Al₂-O₃] : N°1344-28-1³⁵
 - [Zr-O₂] : N°1314-23-4³⁶
 - Tige fémorale :
 - Alliage de titane : NA

- **La proportion ou la quantité ou le pourcentage en masse de chaque matériau**
 - Prothèse cotyloïdienne :
 - PEHD : 100%
 - Prothèse de tête fémorale :
 - Céramique : 100%
 - Tige fémorale :
 - Alliage de titane : 100%

- **La fonction qu'ils remplissent dans le dispositif médical**
 - Prothèse cotyloïdienne :
 - Composant principal de la cupule cotyloïdienne.
 - Prothèse de tête fémorale :
 - Composant principal de la tête fémorale.
 - Tige fémorale :
 - Composant principal de la tige fémorale.

2. Description du dispositif médical

- **Porosité** : classique, connectivité, échafaudage (scaffold)
 - *Aucune donnée disponible.*

- **Morphologie** : cristallinité, amorphe, couches multiples, surfaces souples / dures
 - Prothèse cotyloïdienne :
 - Le PEHD présente une surface dure.
 - Prothèse de tête fémorale :
 - La céramique présente une extrême dureté et homogénéité. Ceci est expliqué par l'utilisation de matières pures et une optimisation du procédé de fabrication. De la qualité en résulte une résistance à l'usure extrêmement élevée. La dureté HV1 du Biolox® Delta est de 19 GPa.³²
 - Tige fémorale :
 - L'alliage de titane présente une surface dure.

- **Energie / charge de surface** : hydrophobe, hydrophile, adsorption de protéines, répulsion de protéines
 - Prothèse cotyloïdienne :
 - A partir de la fenêtre 60-80°C, le polyéthylène est soluble dans les hydrocarbures halogénés et/ou aromatiques. A température ambiante, le polyéthylène est insoluble.³¹
 - Prothèse de tête fémorale :
 - La céramique est dotée d'une excellente mouillabilité. En effet, ceci s'explique par la création de liaisons hydrogènes entre la surface de la tête en céramique et le liquide synovial qui forme un film lubrifiant efficace. De ce fait, la mouillabilité de la céramique est supérieure à celle des métaux et du polyéthylène.³² La céramique est insoluble dans l'eau.³⁷
 - Tige fémorale :
 - L'alliage de titane est insoluble dans l'eau.³⁸

- **Résistance à l'abrasion** : stabilité de la surface traitée, friction de surface
 - Prothèse de tête fémorale :
 - Haute résistance à l'usure, stabilité à l'oxydation in vivo, résistance à la rupture statique et dynamique 89,3 kN / 72,6 kN, raccord conique plus résistant à la corrosion, réduction du transfert d'ions des têtes en céramique par rapport aux têtes en métal.³⁹
 - Tige fémorale :
 - L'alliage de titane possède une très bonne résistance à la corrosion. La nuance résiste à la corrosion généralisée et par piqûres.³⁸

- **Topographie** : cartographie chimique de surface, rugosité (lisse, grêlée, rainurée, irrégulière, texturée)
 - Prothèse cotyloïdienne :
 - Le PEHD présente une surface lisse.
 - Prothèse de tête fémorale :
 - La rugosité de surface de la céramique est la plus faible des matériaux. Ceci est lié à la finition de haute précision. La rugosité moyenne de la surface hautement polie, valeur Ra, est de 2 nm. De plus, les surfaces céramiques ne sont pas rayables. L'ordre de liaison des électrons dans les molécules de céramique est déterminé par le nombre de paires d'électrons des orbitales liantes et anti liantes. Leur énergie de liaison est très élevée et de ce fait, les molécules sont extrêmement stables et ne forment pas d'ions (absence de réaction chimique).³²
 - Tige fémorale :
 - Les macrostructures de la tige permettent d'obtenir une fixation primaire.³⁹ Le métal possède des électrons qui gravitent de manière désordonnée autour des noyaux atomiques. De plus, l'énergie de liaison est plus faible que les céramiques. Du fait de l'instabilité de la structure métallique, celle-ci libère des ions constamment, laissant la possibilité aux réactions chimiques de se produire.³²

- **Particules** : taille, distribution de taille, architecture 3D
 - Prothèse cotyloïdienne :
 - La densité du PEHD est de 0,925 g/mL à 25°C.³⁴
 - Prothèse de tête fémorale :
 - Une déviation de maximum 5µm de la sphéricité parfaite d'une tête fémorale garantit une précision d'adaptation inégalée des composants (tolérance de contrôle inférieure à 1µm). La taille des grains d'alumine est de 0,560 µm avec un écart-type de 0,036 µm conférant à la céramique une surface lisse. La densité est de 4,37g/cm³.³²
 - Tige fémorale :
 - L'alliage de titane possède une forte densité.

- **Architecture et forme**
 - Prothèse cotyloïdienne :
 - Cotyle de type Charnley, cotyle monobloc hémisphérique complété par une collerette crantée, dôme hémisphérique étagé de rainures circulaires rétentes avec des stries en queue d'aronde, bord cylindrique de 2 mm ; plusieurs diamètres de têtes fémorales peuvent s'y insérer : 22,2 ou 28 ou 32 mm.⁴⁰



Figure 5 : Cotyle en polyéthylène haute densité.⁴⁰

- Prothèse de tête fémorale :
 - La tête fémorale possède une forme arrondie similaire à celle de la tête du fémur naturelle afin qu'elle puisse s'emboîter correctement dans la prothèse cotyloïdienne. Elle peut être de différents diamètres.



Figure 6 : Tête fémorale en céramique - <https://www.medicaexpo.fr/prod/aesculap/product-70641-1016947.html>.

- Tige fémorale :
 - Diamètre externe de la prothèse cotyloïdienne entre 22,2 et 36 mm, angle CCD 122° (tige latéralisée), 130° (tige standard), la tige possède une forme tulipée permettant d'obtenir une fixation primaire. La partie proximale de la métaphyse possède une empreinte semi-lunaire permettant une impaction dirigée et un filetage pour son extraction, le col est muni d'un cône 12/14 et est aplati dans le plan antéro-postérieur et affiné sous col à un diamètre de 11 mm.³⁹



Figure 7 : Tige fémorale en alliage de titane.³⁹

- **Grossissement** : absorption d'eau, absorption de solvant, changement d'architecture, craquelure de surface, augmentation de poids
 - Prothèse cotyloïdienne :
 - Le polyéthylène se dégrade à partir de 274°C. A 450°C, il ne restera que 10% de sa masse.³¹

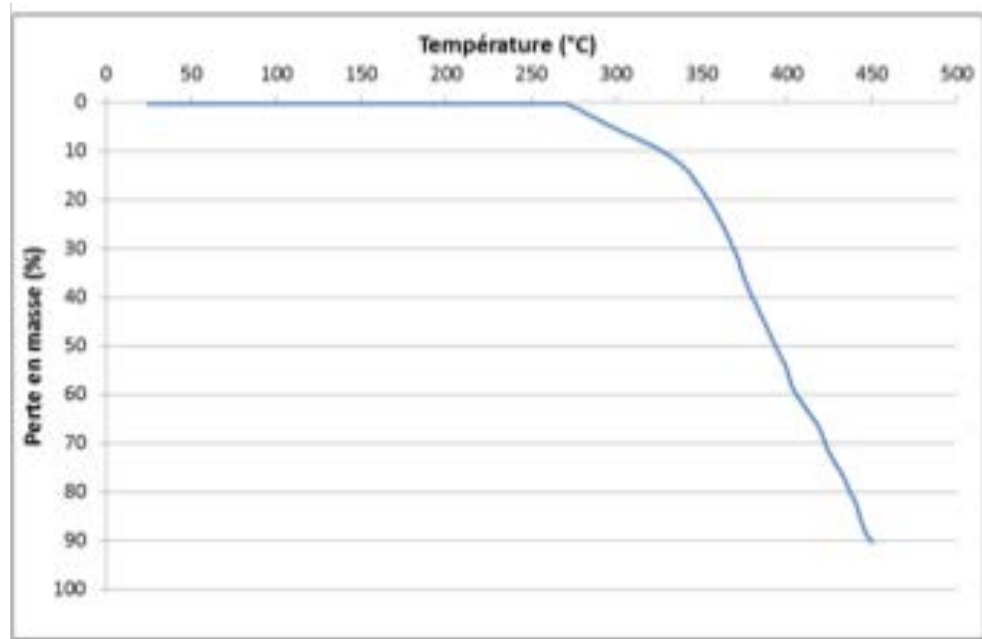


Figure 8 : Thermogramme du polyéthylène - INRS - https://www.inrs.fr/publications/bdd/plastiques/polymere.html?refINRS=PLASTIQUES_poly_mere_13.³¹

- **Effet biologique attendu et revendiqué**
 - Prothèse cotyloïdienne :
 - Le PEHD est inerte et biocompatible.
 - Prothèse de tête fémorale :
 - La céramique est réputée pour sa parfaite biocompatibilité et bio inertie.³²
 - Tige fémorale :
 - La forme tulipée et les macrostructures de la tige permettent d'obtenir une fixation primaire.³⁹ L'alliage de titane est biocompatible.

3. Fabrication du dispositif médical

- **Les lieux de la synthèse du biomatériau**
 - *Données confidentielles non accessibles.*

- **Les étapes de la synthèse du biomatériau**
 - De manière générale, les étapes de synthèse d'un biomatériau sont les suivantes : usinage, forgeage, nettoyage, stérilisation et conditionnement.
 - Prothèse cotyloïdienne :
 - Le PEHD comprend lors de sa synthèse par polymérisation dite de coordination¹⁰ une étape d'extrusion, d'extrusion-soufflage, d'injection, de moulage, de frittage et de soudage.³¹
 - Tige fémorale :
 - Les alliages de titane peuvent être mis en forme par moulage, métallurgie des poudres, forgeage et usinage.⁴¹

- **Les adjuvants, contaminants, résidus et impuretés connues ou suspectées**
 - De manière générale, lors de la fabrication des composants de DM, il est possible d'y ajouter des additifs tels que des régulateurs de polymérisation (catalyseurs, terminateurs de chaînes), des lubrifiants, des plastifiants, des agents gonflants, des antioxydants, des anti-explosifs, des colorants, opacifiants, des agents de démoulage.
 - Prothèse cotyloïdienne :
 - Les impuretés suivantes sont à rechercher : Aluminium, Chrome, Titane, Vanadium, Zinc, Zirconium issus de la polymérisation (présence de catalyseurs, etc.).¹⁰ Il est possible de retrouver dans le PEHD des additifs tels que : le noir de carbone (charges), la silice (charges), les silicates (charges), le carbonate de calcium (charges), des pigments organiques et minéraux (colorants), des composés à base d'aluminium (retardateurs de flamme), des composés phosphorés (retardateurs de flamme), de l'oxyde d'antimoine (retardateur de flamme), des paraffines chlorées (retardateurs de flamme), des réticulants, des agents pyrogènes, des antioxydants.³¹

- **La stérilisation : méthode et nombre**
 - De manière générale, les prothèses sont fournies stériles et conditionnées dans un double emballage stérile. Chaque composant de la PTH est conditionné sous emballage stérile individuel et conçu pour un usage unique. Il est recommandé de ne pas restériliser les implants par quelque méthode que ce soit car cela pourrait altérer l'intégrité mécanique du dispositif et modifier ses caractéristiques de performance.⁴²
 - Prothèse cotyloïdienne :
 - La stérilisation est réalisée à l'Oxyde d'éthylène. Aucune re stérilisation n'est possible.⁴³
 - Prothèse de tête fémorale :
 - Tous les composants métalliques et céramiques sont stérilisés par rayonnements Bêta ou Gamma.⁴⁴ Aucune re stérilisation n'est possible.⁴³
 - Tige fémorale :
 - Tous les composants métalliques et céramiques sont stérilisés par rayonnements Bêta ou Gamma.⁴⁴ Aucune re stérilisation n'est possible.⁴³
- **Les matériaux d'emballage**
 - Les matériaux d'emballage sont en polyéthylène. Ces emballages sont composés de double blisters thermoscellés.

4. Utilisation du dispositif médical

- **Utilisation prévue**
 - Les PTH doivent être implantées dans un bloc opératoire, en milieu aseptique et dans le respect des conditions d'hygiène par un chirurgien orthopédiste pratiquant régulièrement ce genre d'implantation. L'implantation doit être réalisée à l'aide de l'ancillaire adapté, présentant des instruments non dégradés, en appliquant les recommandations de la technique opératoire et les instructions de la notice, pour le traitement d'un patient présentant les indications définies.¹⁹ La PTH est indiquée dans les cas suivants : les maladies dégénératives non infectieuses de l'articulation (ex. : arthrose ou nécrose avasculaire),

les maladies infectieuses de l'articulation y compris l'arthrite rhumatoïde, les corrections d'anomalies fonctionnelles (ex. : dysplasie congénitale de la hanche), les lésions traumatiques de la hanche (ex. : fractures de la tête/col du fémur, arthrite traumatique), les antécédents d'intervention chirurgicale infructueuse de la hanche (ex. : fixation interne ou fusion de l'articulation, hémiarthroplastie, resurfaçage ou prothèse totale). Les composants de PTH peuvent être utilisés avec ou sans ciment (vérifier l'étiquette qui précise l'utilisation ou non de ciment).⁴²

- Prothèse cotyloïdienne :
 - Les composants acétabulaires sont destinés à être implantés dans la partie acétabulaire lors d'une arthroplastie de la hanche.¹⁹
- Tête fémorale :
 - La tête fémorale est destinée à s'enclencher dans la cupule cotyloïdienne par son côté proximal et avec la tige fémorale pour son côté distal.
- Tige fémorale :
 - La tige fémorale est destinée à être implantée dans la partie fémorale lors d'une arthroplastie de la hanche.⁴³

- **Performance clinique revendiquée**

- L'arthroplastie de la hanche a pour but d'améliorer la mobilité du patient et de réduire la douleur en remplaçant l'articulation endommagée chez des patients présentant un capital osseux suffisant pour fixer et soutenir les composants de la prothèse. Le dispositif permet de restaurer la fonction articulaire et tient aux sollicitations habituelles auxquelles est soumise cette articulation.¹⁹
- Tige fémorale :
 - La tige fémorale est conçue pour garantir la stabilité mécanique initiale et à long terme dans le fémur.⁴³

- **Durée de vie revendiquée**

- La longévité des implants est fonction de nombreux facteurs biologiques, biomécaniques et autres. La durée de vie est donc variable.¹⁹

- **Durée de péremption**

- La date de péremption est conditionnée à l'état de stérilité. De ce fait, la stérilisation, qu'elle soit aux rayonnements Bêta ou Gamma ou à l'Oxyde d'éthylène, est garantie 10 ans.⁴⁴

- **Conditions de stockage**

- De manière générale, il est recommandé de conserver les implants à température ambiante dans un milieu sec et propre, chacun dans son emballage d'origine ou plateau de stérilisation.⁴²

D. Catégorisation du dispositif médical : nature et durée de contact

Afin de catégoriser la prothèse totale de hanche (PTH) dont on évalue la biocompatibilité puis de déterminer les points à retenir dans le cadre de l'évaluation biologique, nous allons utiliser l'*Annexe II : Biocompatibility Test Matrix – NAMSA*.

Premièrement, concernant la nature du contact avec le corps humain, la PTH se trouve dans la catégorie des "dispositifs implantables". En effet, la PTH ne répond ni à la catégorie des DM communiquant avec la surface, ni à la catégorie des DM de surface.

De plus, la PTH communique avec "les tissus et les os" et non avec le sang. En effet, la PTH présente divers composants en rapport physique avec les os et les tissus : la cupule se place à l'intérieur de l'acétabulum faisant partie de l'os coxal (le cotyle), la tête fémorale est en contact étroit avec les tissus avoisinants l'articulation coxo-fémorale (ex. : ligaments) et la tige est insérée à l'intérieur de l'os fémoral, dans sa partie médullaire. La nature du contact des PTH avec le corps humain est de ce fait un dispositif implantable en contact avec les tissus et les os.

Ensuite, la durée de contact de la PTH correspond à la catégorie C qui correspond à un contact "à long terme (supérieur à 30 jours)". Ce contact à long terme ou permanent est défini par la somme cumulée de durées de contacts uniques, multiples ou répétés à long terme et dépassant 30 jours. En effet, la PTH vise à remplacer l'articulation coxo-fémorale durant le restant de la

vie d'un patient et est généralement de l'ordre de plusieurs années. De ce fait, les durées de contacts limités, c'est-à-dire inférieures à 24 heures et les durées de contacts prolongés c'est-à-dire entre 24 heures et 30 jours ne sont pas adaptées à l'indication de la PTH. La PTH est donc un dispositif implantable en contact avec les tissus et les os à long terme (supérieur à 30 jours).

Suite à la catégorisation de la PTH, nous pouvons désormais en déduire les points à retenir dans le cadre de son évaluation biologique.

Comme cité dans l'*ISO 10993-1*, il est nécessaire d'effectuer une identification physico-chimique des composants de la PTH. Ensuite, il conviendra soit de récupérer les informations en les justifiant, soit de procéder à des essais biologiques pour chaque catégorie suivante :

- la cytotoxicité,
- la sensibilisation,
- l'irritation ou réactivité intracutanée,
- la pyrogénicité liée aux matériaux,
- la toxicité systémique aiguë,
- la toxicité subaiguë,
- la toxicité subchronique,
- la toxicité chronique,
- les effets d'implantation,
- la génotoxicité,
- la carcinogénicité.²⁹

E. Identification des potentiels risques biologiques du dispositif médical / phénomènes dangereux biologiques

Afin d'identifier les potentiels risques biologiques spécifiques de la PTH composée des 3 différents types de matériaux : le polymère, la céramique et le métal, nous procédons à une analyse des risques selon la norme 14971.

Identification du danger	Estimation et évaluation des risques
Usure des composants de la PTH entraînant la libération de particules plastiques et/ou céramiques et/ou métalliques sur le site d'implantation et dans le sang du patient	Douleurs et lésions
	Réactions inflammatoires au site d'implantation
	Allergies
	Ostéolyse (destruction osseuse) Ostéopénies Ostéoporose Fractures péri-prothétiques
	Descellement (diminution de la fixation de l'implant)
	Réintervention / reprise
Fracture de la tête en céramique	Réintervention / reprise
Infection de la PTH	Douleurs et lésions
	Réactions inflammatoires au site d'implantation
	Descellement (diminution de la fixation de l'implant)
	Réintervention / reprise

Tableau 5 : Analyse des risques biologiques liés aux prothèses de hanche.

F. Informations physiques et chimiques pour l'analyse du risque biologique / caractérisation du dispositif médical

1. Caractérisation physico-chimique

a. Cas de la prothèse cotyloïdienne en polyéthylène haute densité

Présentation du polymère

Le polyéthylène ou PE fait partie de la famille des polyoléfines. Ce dernier est obtenu par la méthode de polymérisation de l'éthylène. Il existe plusieurs types de polyéthylènes :

- le polyéthylène à basse densité ou haute pression ou ramifié : densité 0,91-0,925,
- le polyéthylène à haute densité ou basse pression ou linéaire : densité 0,94-0,965.

C'est un solide inodore, incolore et d'aspect cireux, qui devient cassant aux alentours de -25°C et n'est généralement pas plastifié.³¹

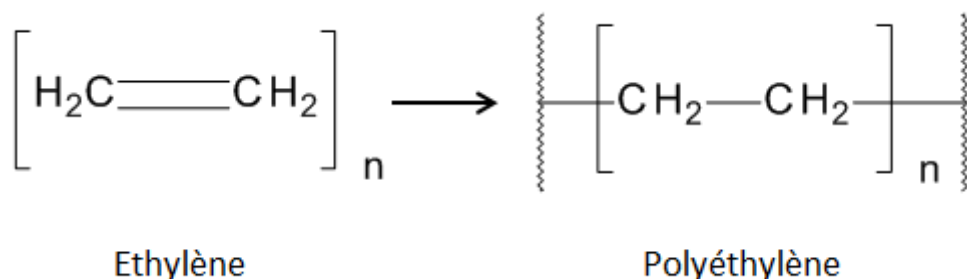


Figure 9 : Formule linéaire de la synthèse du polyéthylène, INRS - https://www.inrs.fr/publications/bdd/plastiques/polymere.html?refINRS=PLASTIQUES_polymere_13.³¹

Identification du produit

Le polyéthylène ne possède pas de numéro REACH. De plus, le polyéthylène n'est pas classé dans la liste des substances CMR. Son numéro CAS est le suivant : 9002-88-4.

L'utilisation identifiée de la substance est la suivante : "substances chimiques de laboratoire, fabrication de substances".³⁴

Identification des dangers

Le polyéthylène n'est pas une substance ni un mélange dangereux conformément au règlement (CE) No. 1272/2008. La substance ne contient aucun ingrédient considéré comme persistant, bioaccumulable et toxique ou très persistant et très bioaccumulable à des niveaux de 0,1% ou plus.³⁴

Composition et informations sur les composants

La formule du polyéthylène est la suivante : $[C_2H_4]_n$.³⁴

Premiers secours

En cas d'inhalation du polyéthylène, la personne doit être transportée hors de la zone contaminée et en cas d'arrêt respiratoire, il est nécessaire de pratiquer la respiration artificielle.

En cas de contact du polyéthylène avec la peau, il est nécessaire de laver au savon avec une grande quantité d'eau.

En cas de contact avec les yeux, les yeux doivent être rincés.

Enfin, en cas d'ingestion, il est nécessaire de se rincer la bouche à l'eau, ainsi, il est fortement conseillé de ne rien faire avaler à la personne.³⁴

Mesures de lutte contre l'incendie

En cas d'incendie, il est conseillé de pulvériser de l'eau ou d'utiliser de la mousse résistant à l'alcool, de la poudre sèche ou du dioxyde de carbone. Ainsi, il est recommandé de porter un appareil de protection respiratoire autonome.

Les dangers potentiels de la substance sont la présence d'oxydes de carbone.³⁴

Mesures à prendre en cas de dispersion accidentelle

En cas de dispersion accidentelle, il est conseillé d'éviter la formation de poussières, de respirer les vapeurs et les brouillards de pulvérisation ou les gaz. Après avoir balayé et ramassé à l'aide d'une pelle, il faut conserver les résidus dans des récipients adaptés et fermés afin de procéder à l'élimination.³⁴

Manipulation et stockage

Concernant la manipulation et le stockage du polyéthylène, il est nécessaire de prévoir une ventilation adéquate. Ainsi, il est préconisé de tenir le récipient correctement fermé et dans un endroit sec, frais et aéré.

En Allemagne, la classe de stockage du polyéthylène correspond à la catégorie suivante : (TRGS 510):13 : substances solides non combustibles.³⁴

Contrôles de l'exposition et mesures de protection individuelle

Le polyéthylène ne détient pas de valeurs limites d'exposition professionnelle.

Afin d'assurer la protection du visage et notamment des yeux, il est recommandé d'utiliser un équipement de protection des yeux certifié par les normes en vigueur.

Quant à la protection de la peau, le manipulateur doit porter des gants préalablement contrôlés puis retirés de façon à ce que la peau n'entre pas en contact avec la face externe du gant. Les gants doivent ensuite être jetés selon la réglementation en vigueur puis les mains doivent être lavées et séchées. Lorsqu'il s'agit d'un contact total ou d'un contact par éclaboussures, les gants devront être en caoutchouc nitrile, leur épaisseur minimum devra être de 0,11 mm et le délai de rupture de 480 minutes.

Pour ce qui est du contact avec le corps, l'équipement de protection doit être sélectionné en fonction de la concentration et de la quantité de substance.

Un masque doit être utilisé pour protéger les voies respiratoires des poussières.

Il n'existe pas de recommandations spécifiques pour la protection de l'environnement.³⁴

Propriétés physiques et chimiques

Le polyéthylène prend la forme de granulés de couleur gris clair.

Son point de fusion est fixé à 116°C³⁴ et sa température de transition vitreuse à -110°C.

Il est insoluble à température ambiante mais l'est à partir de 60-80°C dans les hydrocarbures halogénés et aromatiques.⁴⁵

Le polyéthylène peut former des concentrations de poussières combustibles dans l'air.

Sa densité est de 0,925 g/mL à 25°C.³⁴

Stabilité et réactivité

Le polyéthylène est stable dans les conditions recommandées de stockage. Les oxydants forts sont des matières qui se sont révélées incompatibles.³⁴

Informations toxicologiques

Le polyéthylène présente une toxicité aiguë. En effet, sa DL50 (*Dose Létale 50*) orale chez le rat est de 8 000 mg/kg. Les DL50 dermale et pour l'inhalation ne sont pas disponibles.³⁴

Informations écologiques

La substance ne contient aucun ingrédient considéré comme persistant, bioaccumulable et toxique, ou très persistant et très bioaccumulable à des niveaux de 0,1% ou plus. Lors de manipulation ou utilisation inadéquate, aucun problème écologique n'est à craindre.³⁴

Considérations relatives à l'élimination

Les déchets doivent être traités selon la réglementation en vigueur et en collaboration avec les organismes d'élimination des déchets agréés.³⁴

Informations relatives au transport

Le polyéthylène est classé comme "marchandise non dangereuse".³⁴

b. Cas de la prothèse de tête fémorale en céramique

Identification du produit

La céramique appartient à la catégorie de produit PC0 "Autres".

Elle est classée dans la catégorie d'utilisation SU22 "Utilisations professionnelles : domaine public".

Sa catégorie de processus correspond au PROC24 "Traitement de haute énergie (mécanique) de substances liées à/dans des matériaux et/articles".

Celle de rejet dans l'environnement correspond à ERC12a "Traitement des articles sur les sites industriels à faibles rejets" et la catégorie de l'article correspond à AC4 "Articles en pierre, plâtre, ciment, verre et céramique".³⁷

Identification des dangers

La céramique est exempte de la classification CLP ou Règlement (CE) n°1272/2008. En effet, le produit est réglementé comme un DM ou comme un DM de diagnostic in vitro.³⁷

Composition

La substance ne contient pas de composants dangereux.³⁷

Premiers secours

Après inhalation de la substance, il est recommandé d'amener les personnes à l'air frais et de les garder au calme.

Après un contact cutané, il est nécessaire de laver à l'eau immédiatement.

Après un contact oculaire, les yeux doivent être rincés pendant plusieurs minutes à l'eau courante en écartant les paupières.

Après une ingestion de la substance, il est recommandé de se rincer la bouche et de boire abondamment ensuite. Si des troubles persistent, il est recommandé de consulter un médecin.³⁷

Mesures de lutte contre l'incendie

En cas d'incendie, les moyens d'extinction requis sont le CO₂, la poudre d'extinction ou l'eau pulvérisée. Si les foyers s'avèrent importants, il est recommandé de pulvériser de l'eau ou de la mousse résistants à l'alcool et d'adapter les mesures de lutte contre l'incendie à l'environnement. Il est déconseillé d'utiliser des jets d'eau à grand débit.

Il est possible que des gaz toxiques se forment en cas d'échauffement ou d'incendie. Il est donc conseillé aux pompiers de porter un appareil de respiration indépendant de l'air ambiant.

De plus, les résidus de l'incendie ainsi que l'eau contaminée doivent être éliminés conformément aux directives administratives.³⁷

Mesures à prendre en cas de dispersion accidentelle

Les recommandations en cas de dispersion accidentelle sont de mettre les personnes en sécurité puis de recueillir par des moyens mécaniques la substance et de l'éliminer conformément aux dispositions.

Ainsi, il ne faut rien jeter à l'égout, dans le milieu naturel, dans le sous-sol, dans la terre.³⁷

Manipulation et stockage

Il est recommandé d'éviter la formation de poussières. Celle qui est formée doit impérativement être ramassée régulièrement. Il est possible qu'en étant mélangé à l'air, la poussière forme un mélange explosif.

Pour la conservation, il est nécessaire de conserver la substance dans le fût, non ouvert et d'origine. Il doit être évité de stocker la céramique avec les produits alimentaires.³⁷

Contrôles de l'exposition et protection individuelle

Aucune valeur-seuil de substances contenues dans la céramique n'est à déplorer pour la surveillance.

Le contrôle de l'exposition doit être assuré par la vérification du fonctionnement de l'unité d'extraction de la machine. Les mesures de sécurité usuelles pour l'utilisation des produits chimiques doivent être respectées.

Il est nécessaire de ne pas inhaler la poussière et la fumée, de se laver les mains avant et après l'utilisation de la substance, de mettre des gants lors de la manipulation qui doivent être contrôlés avant l'utilisation et de porter des lunettes de protection.³⁷

Propriétés physiques et chimiques

La céramique est une masse solide inodore qui ne s'enflamme pas spontanément et n'est pas explosive.

La céramique est insoluble dans l'eau.³⁷

Stabilité et réactivité

Lorsque la céramique est utilisée dans les conditions d'usage prévues, elle ne se décompose pas. Aucune réaction dangereuse ni de produits de décomposition dangereux ne sont connus.³⁷

Informations toxicologiques

Aucune information n'est disponible.³⁷

Informations écologiques

La catégorie de pollution des eaux à laquelle appartient la céramique est la 1(D) : peu polluante. De ce fait, il est recommandé de ne pas laisser le produit non dilué ou en grande quantité pénétrer la nappe phréatique, les eaux ou les canalisations.³⁷

Considérations relatives à l'élimination

La substance ne doit pas être éliminée avec les ordures ménagères, ni pénétrer dans les égouts et doit être évacuée en conformité avec les prescriptions légales.

Selon le catalogue européen des déchets, elle est classée dans les catégories :

- 18 00 00 : “Déchets provenant des soins médicaux ou vétérinaires et/ou de la recherche associée (sauf déchets de cuisine et de restauration ne provenant pas directement des soins médicaux)”,
- 18 01 00 : “Déchets provenant des maternités, du diagnostic, du traitement ou de la prévention des maladies de l'homme”,
- 10 01 04 : “Déchets dont la collecte et l'élimination ne font pas l'objet de prescriptions particulières vis-à-vis des risques d'infection (par exemple vêtements, vêtements jetables, langes)”.³⁷

Informations relatives au transport

Aucune information relative au transport n'est disponible.³⁷

c. Cas de la tige fémorale en alliage de titane TA6V4

Description

L'alliage TA4V6 est doté d'une faible densité, d'une très bonne résistance à la corrosion ainsi que des propriétés mécaniques élevées et se distingue du grade 23, également appelé TA4V6ELI, par sa teneur en oxygène plus élevée.

Concernant son usinabilité, la nuance peut être forgée à chaud en dessous du beta transus (<950°C) mais requiert un **arrosage** suffisant pour limiter l'échauffement. Si la nuance est travaillée à froid, il est possible de voir apparaître un grippage.

Concernant sa polissabilité, si la microstructure est fine, celle-ci est optimale du fait de son haut niveau de propreté inclusionnaire et de l'homogénéité de la microstructure.

Concernant les traitements thermiques, un recuit peut être effectué à partir de 700°C après forgeage et devra être suivi d'une surpression de la surface oxydée par voie mécanique ou chimique dans le but de supprimer la couche de contamination (alpha case).

Concernant la corrosion, la nuance résiste à la corrosion généralisée et par piqûres. Il sera nécessaire d'éviter tout solvant chloré. De plus, l'hydrogène fragilise le titane. De ce fait, il faudra le prendre en compte dans les process de fabrication thermique ou chimique.³⁸

Composition

L'alliage de titane TA6 est composé des éléments suivants (% massique) :

- Titane : 50-100
- Aluminium : 0-40
- Niobium : 0-27
- Vanadium : 0-10
- Tungstène : 0-10
- Molybdène : 0-10
- Fer : 0-10
- Chrome métal : 0-10

- Zirconium : 0-5
- Yttrium : 0-3
- Étain : 0-3
- Bore : 0-1³³

Propriétés mécaniques

A température ambiante, la résistance du TA6V4 est de 1100 N/mm², sa limite d'élasticité à 0,2% à 1040 N/mm² et son allongement de 5d de 10%.

De plus, l'alliage présente une bonne résistance à la fatigue, à la propagation des criques, à la corrosion et au fluage, jusqu'à 300°C.⁴⁶

Propriétés physiques

La densité est de 4,3, le coefficient moyen de dilatation entre 20°C et 200°C est de 9,0x10⁻⁶ m/m.°C, le module d'élasticité à 20°C est de 110x10³ N/mm², le module de torsion est de 4 500 N/mm², la conductivité thermique à 20°C est de 6,7 W.m/m².°C, la résistivité électrique à 20°C est de 170 μΩ.cm²/cm, la perméabilité magnétique absolue est de 1,269x10⁶ H/m et le point de transformation (transus Beta) est de 1000°C.⁴⁶

Forgeage

La température de dégrossissage est dans la plage 1050°C - 1100°C et celle de finition se trouve entre 850°C et 950°C.⁴⁶

Identification des dangers

Le TA6V4 est une substance classée selon le *Règlement (CE) n°1272/2008 - classification, emballage et étiquetage des substances et des mélanges*.

Lorsque la substance est soumise à un processus qui génère de la chaleur, comme le polissage par exemple, des particules peuvent être émises et sont potentiellement dangereuses.

En effet, plusieurs substances peuvent émaner, comme :

- du dioxyde de titane,
- du chrome hexavalent (chrome VI),
- du pentoxyde de vanadium,
- du trioxyde de molybdène.³³

Premiers secours

En cas d'inhalation de quantités excessives de particules, il est recommandé de sortir la victime à l'extérieur et de consulter un professionnel de santé.

En cas de contact oculaire, il est nécessaire de traiter les particules comme tout corps étranger.

En cas d'ingestion, il est nécessaire de prendre contact avec le centre anti-poison.³³

Mesures de lutte contre l'incendie

En cas d'incendie, il est nécessaire de l'étouffer avec du sel (NaCl) ou à l'aide d'un extincteur à poudre sèche de classe D, non combustible.

Il existe un réel risque d'explosion lors d'une projection d'eau sur le métal en combustion dû à la présence d'hydrogène et de vapeurs générés.

Il existe un risque d'inflammabilité spontanée à température ambiante de particules fines issues du broyage, du bufflage, du polissage ou de transformations similaires par la formation des mélanges combustibles poussière-air.

Il est nécessaire que les pompiers portent un appareil respiratoire autonome et une combinaison de protection en cas d'incendie.³³

Mesures à prendre en cas de dispersion accidentelle

En premier lieu, il est nécessaire d'utiliser un équipement de protection individuel.

Ensuite, il faudra procéder au balayage et à la mise dans des récipients secs en évitant la création de poussière, au recueil du produit afin d'éviter sa dispersion dans l'environnement ainsi qu'à l'endiguement de la fuite ou du déversement.³³

Manipulation et stockage

La manipulation doit se faire conformément aux bonnes pratiques industrielles d'hygiène et de sécurité.

Les recommandations prônent la tenue des particules à l'écart de toute source d'ignition (chaleur, étincelles, flammes, veilleuse, électricité statique, etc.), de copeaux, de tournures et de poussières, ainsi que la prévention de toute accumulation de poussières.

Pour ce qui est du stockage de longue durée, il est nécessaire de conserver l'alliage de titane TA6V4 dans des fûts en acier scellés sous gaz argon.³³

Contrôles de l'exposition et protection individuelle

En France, les paramètres de contrôle sont les suivants :

- Aluminium : TWA = 5 à 10 mg/m³
- Chrome métal : TWA = 2 mg/m³
- Yttrium : TWA = 1 mg/m³

Lorsque des particules sont présentes dans l'air, il est recommandé de porter une protection oculaire comme des lunettes de protection ajustées, de sécurité à doublure en mousse, etc.

Le port de vêtements ignifuges est également recommandé.

Lorsque les limites d'exposition sont dépassées, il est nécessaire de porter un dispositif de protection respiratoire homologué ou des respirateurs à adduction d'air en pression positive.³³

Propriétés physiques et chimiques

L'alliage de titane TA6V4 se présente sous forme de poudre solide de couleur métallique gris argent.

Il est inodore.

Son point de fusion se trouve dans la plage 1320°C-1400°C et n'est pas soluble dans l'eau.

Sa densité est de 8.0 - 8.5 g/cm³.

L'alliage de titane sous forme massive n'est pas inflammable. En revanche, il l'est sous sa forme particulaire finement divisée.³³

Stabilité et réactivité

Dans les conditions normales, l'alliage de titane est stable chimiquement.

Il est recommandé d'éviter la formation et l'accumulation de poussières.

L'alliage de titane TA6V4 se dissout dans l'acide fluorhydrique et s'enflamme en présence de fluor.

En cas de chauffage au-delà de 200°C, il se produit une réaction exothermique avec le chrome, le brome, l'halogénocarbure, le tétrachlorure de carbone, le tétrafluorure de carbone et le fréon.³³

Informations toxicologiques

Certains éléments contenus dans l'alliage de titane TA6V4 présentent des DL50 :

- Titane :
 - Voie orale : > 5 000 mg/kg
- Aluminium :
 - Voie orale : 15,900 mg/kg

- Par inhalation : > 1 mg/L
- Niobium :
 - Voie orale : > 10 000 mg/kg
 - Voie cutanée : > 2 000 mg/kg
- Vanadium :
 - Voie orale : > 2 000 mg/kg
- Tungstène :
 - Voie orale : > 2 000 mg/kg
 - Voie cutanée : > 2 000 mg/kg
 - Par inhalation : > 5,4 mg/L
- Molybdène :
 - Voie orale : > 2 000 mg/kg
 - Voie cutanée : > 2 000 mg/kg
 - Par inhalation : > 5,1 mg/L
- Fer :
 - Voie orale : 98,600 mg/kg
 - Par inhalation : > 0,25 mg/L
- Chrome métal :
 - Voie orale : > 3 400 mg/kg
 - Par inhalation : > 5,41 mg/L
- Zirconium :
 - Voie orale : > 5 000 mg/kg
 - Par inhalation : > 4,3 mg/L
- Yttrium :
 - Voie orale : > 5 000 mg/kg
 - Par inhalation : 5,09 mg/L
- Étain :
 - Voie orale : > 2 000 mg/kg
 - Voie cutanée : > 2 000 mg/kg
 - Par inhalation : > 4,75 mg/L
- Bore :
 - Voie orale : > 2 000 mg/kg
 - Par inhalation : > 5,08 mg/L³³

Données écologiques

Nom chimique	Algues/végétaux aquatiques	Poisson	Toxicité pour les micro-organismes	Crustacés
Titane	The 72 h EC50 of titanium dioxide to <i>Pseudokirchnerella subcapitata</i> was 61 mg of TiO ₂ /L.	The 96 h LC50 of titanium dioxide to <i>Cyprinodon variegatus</i> was greater than 10,000 mg of TiO ₂ /L. The 96 h LC50 of titanium dioxide to <i>Pimephales promelas</i> was greater than 1,000 mg of TiO ₂ /L.	The 3 h EC50 of titanium dioxide for activated sludge were greater than 1000 mg/L.	The 48 h EC50 of titanium dioxide to <i>Daphnia magna</i> was greater than 1000 mg of TiO ₂ /L.
Aluminium (métal)	The 96-h EC50 values for reduction of biomass of <i>Pseudokirchnerella subcapitata</i> in AAP-Medium at pH 6, 7, and 8 were estimated as 20.1, 5.4, and 150.6 µg/L, respectively, for dissolved Al.	The 96 h LC50 of aluminum to <i>Oncorhynchus mykiss</i> was 7.4 mg of Al/L at pH 6.5 and 14.6 mg of Al/L at pH 7.5	-	The 48-hr LC50 for <i>Ceriodaphnia dubia</i> exposed to Aluminium chloride increased from 0.72 to greater than 99.6 mg/L with water hardness increasing from 25 to 200 mg/L.
Niobium	-	-	-	-
Vanadium	The 72 h EC50 of vanadium pentoxide to <i>Desmodesmus subspicatus</i> was 2,907 µg of V/L.	The 96 h LC50 of vanadium pentoxide to <i>Pimephales promelas</i> was 1,850 µg of V/L.	The 3 h EC50 of sodium metavanadate for activated sludge was greater than 100 mg/L.	The 48 h EC50 of sodium vanadate to <i>Daphnia magna</i> was 2,661 µg of V/L.
Tungstène	The 72 h EC50 of sodium tungstate to <i>Pseudokirchnerella subcapitata</i> was 31.0 mg of W/L.	The 96 h LC50 of sodium tungstate to <i>Danio rerio</i> was greater than 106 mg of W/L.	The 30 min EC50 of sodium tungstate for activated sludge were greater than 1000 mg/L.	The 48 h EC50 of sodium tungstate to <i>Daphnia magna</i> was greater than 96 mg of W/L.
Molybdène	The 72 h EC50 of sodium molybdate dihydrate to <i>Pseudokirchnerella subcapitata</i> was 362.9 mg of Mo/L.	The 96 h LC50 of sodium molybdate dihydrate to <i>Pimephales promelas</i> was 644.2 mg/L.	The 3 h EC50 of molybdenum trioxide for activated sludge was 820 mg/L.	The 48 h LC50 of sodium molybdate dihydrate to <i>Ceriodaphnia dubia</i> was 1,015 mg/L. The 48 h LC50 of sodium molybdate dihydrate to <i>Daphnia magna</i> was greater than 1,727.8 mg/L.
Fer	-	The 96 h LC50 of 50% iron oxide black in water to <i>Danio rerio</i> was greater than 10,000 mg/L.	The 3 h EC50 of iron oxide for activated sludge was greater than 10,000 mg/L.	The 48 h EC50 of iron oxide to <i>Daphnia magna</i> was greater than 100 mg/L.
Chrome métal	-	-	-	-
Zirconium	The 14 d NOEC of zirconium dichloride oxide to <i>Chlorella vulgaris</i> was greater than 102.5 mg of Zr/L.	The 96 h LL50 of zirconium to <i>Danio rerio</i> was greater than 74.03 mg/L.	-	The 48 h EC50 of zirconium dioxide to <i>Daphnia magna</i> was greater than 74.03 mg of Zr/L.
Yttrium	-	The 96 h LL50 of Yttrium oxide to <i>Danio rerio</i> was greater than 100 mg/L.	The 3 h NOEC of Yttrium oxide for activated sludge was greater than 1000 mg/L.	The 48 h LL50 of Yttrium oxide to <i>Daphnia magna</i> was greater than 100 mg/L.
Étain	The 72 h EC50 of tin chloride pentahydrate to <i>Pseudokirchnerella subcapitata</i> was 9,846 µg of Sn/L.	The 7 d LOEC of tin chloride pentahydrate to <i>Pimephales promelas</i> was 827.9 µg of Sn/L.	-	The 7 d LC50 of tin chloride pentahydrate to <i>Ceriodaphnia dubia</i> was greater than 3,200 µg of Sn/L.
Bore	The 72-h EC50 value for reduction of biomass of <i>Pseudokirchnerella subcapitata</i> exposed to Boric acid at pH 7.5 to 8.3 was 40.2 mg/L.	The 96-hr LC50 for <i>Pimephales promelas</i> exposed to Boric acid (82%)/borax (18%) mixture was 79.7 mg/L with water hardness of 91 mg/L and water pH of 8.0.	The 3 h NOEC of boric acid for activated sludge ranged from 17.5 to 20 mg/L.	The 48-hr LC50 for <i>Ceriodaphnia dubia</i> exposed to Boric acid/borax mixture ranged from 91 to 165 mg/L with pH ranging from 6.7 to 8.4.

Figure 10 : Données écologiques de l'alliage de titane - Fiche de données de sécurité - Titanium Alloy Powder (2015), révisée - version 5 (2016).³³

Considérations relatives à l'élimination

L'élimination se fait conformément aux lois et réglementations régionales, nationales et locales en vigueur.³³

Informations relatives au transport

La substance n'est pas réglementée.³³

Informations réglementaires

Aucune des substances n'est soumise à autorisation selon le *Règlement CE n°1907/2006 "REACH", annexes XIV et XVII.*³³

Conclusion

En résumé de l'analyse physico-chimique des différents matériaux composant la prothèse totale de hanche, il a été mis en évidence que le PEHD composé de carbone et d'hydrogène possède une toxicité aiguë : DL50 chez le rat = 8 000 mg/kg. Le PEHD ne relargue pas lui-même des substances toxiques. En revanche, les procédés de synthèse peuvent, eux, en relarguer.

Du côté de la céramique, composée d'oxydes d'aluminium et d'oxydes de zircon, aucun relargable n'est à déplorer.

Enfin, pour l'alliage de titane, plusieurs informations sont à retenir :

- il existe une libération de plusieurs composés tels que le dioxyde de titane, le chrome hexavalent, le pentoxyde de vanadium et le trioxyde de molybdène potentiellement toxiques ;
- il existe des seuils limites d'exposition ;
- il existe des DL50 pour chacun des éléments entrant dans la composition de l'alliage de titane.

2. Caractérisation biologique

a. Caractérisation biologique des risques généraux liés aux matériaux

Polyéthylène haute densité

Selon le CIRC, le polyéthylène en lui-même est une substance classée dans le groupe 3, c'est-à-dire que cet agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme.⁴⁷

Le polyéthylène présente des effets aigus (irritation oculaire) et chroniques (dermatose).

De plus, une sensibilisation liée à la substance est notable. En effet, le polyéthylène présente une sensibilisation respiratoire lorsqu'il est chauffé.⁴⁸

Des études ont été menées afin de déterminer la cytotoxicité du polyéthylène en comparaison à celle de la céramique.

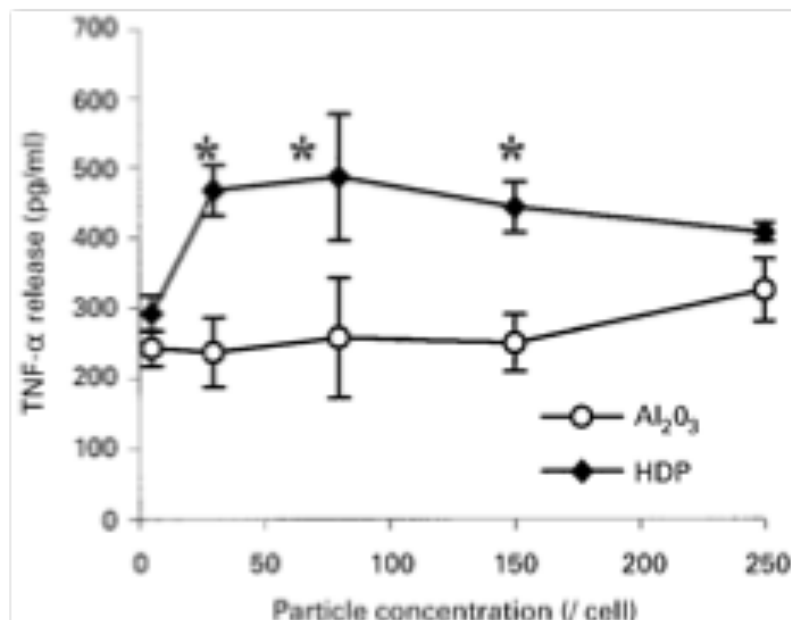


Figure 11 : Graphique représentant la cytotoxicité de la céramique (Al₂O₃) et du polyéthylène haute densité (HDP) - Bone & Joint. (s. d.). Consulté le 25 octobre 2022, à l'adresse <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/abs/10.1302/0301-620X.81B3.081051>.⁴¹

Sur ce graphique (*figure 11*), on retrouve le taux de libération de TNF- α en fonction de la composition quantitative des particules par cellule soit de céramique (Al₂O₃) soit du PEHD (HDP).

On peut déduire de cette analyse que pour une concentration en particules entre 50 et 150 par cellule, la libération de TNF- α , marqueur de nécrose tumorale, est significativement plus faible en présence de céramique qu'en présence de polyéthylène. De ce fait, nous pouvons émettre la conclusion que le polyéthylène a une cytotoxicité supérieure à celle de la céramique.⁴¹

Aucun relargable n'est identifié. Néanmoins, lors de la fabrication du PEHD, des adjuvants peuvent y être ajoutés. Parmi ces additifs, certains sont toxiques :

- le noir de carbone pénétrant par voie pulmonaire, orale ou cutanée, s'accumulant dans le tractus pulmonaire pour être éliminé par la voie digestive,
- la silice cristalline pouvant être à l'origine d'une silicose et de cancers pulmonaires contrairement à la silice amorphe qui est dépourvue d'effet toxique,
- les pigments minéraux à l'origine de la même toxicité que le pigment qu'ils contiennent,
- les composés phosphorés nocifs et irritants pour les muqueuses,
- l'oxyde d'antimoine est principalement absorbé par voie pulmonaire et peu par voie digestive avant d'être distribué à tout l'organisme pour être éliminé essentiellement dans les selles et peu dans les urines mais également au placenta et dans le lait maternel,
- les antioxydants irritants pour la peau ou sensibilisants.³¹

Céramique

Selon le CIRC, la céramique "ceramic implants" est une substance classée dans le groupe 3, c'est-à-dire que cet agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme.⁴⁷

La céramique est composée de deux composants principaux qui présentent, eux, certaines spécificités.

Pour l'oxyde d'aluminium, celui-ci est absorbé par les voies respiratoires et les voies digestives ainsi que par la voie cutanée de manière négligeable. Cependant, il n'est pas irritant ni pour les yeux, ni pour la peau.

Des effets chroniques ont été répertoriés. C'est par inhalation que les poussières et les oxydes d'aluminium peuvent provoquer des effets pulmonaires tels que les fibroses pulmonaires, les bronchites chroniques, les pneumoconioses (aluminose ou maladie de Shaver) pouvant causer des pneumothorax. De plus, les travailleurs d'alumineries ou de fonderies sont exposés aux troubles neurologiques tels que les maux de têtes, les désorientations par exemple.

Ensuite, l'oxyde d'aluminium est une substance répertoriée comme sensibilisante. En effet, il induit une sensibilisation cutanée de type dermatite de contact.

La DL50 de l'oxyde d'aluminium chez le rat par voie orale est supérieure à 2 000 mg/kg.³⁵

Des études de biocompatibilité concernant la céramique d'alumine ont été réalisées.

Premièrement, les chercheurs ont implanté pendant 8 semaines un implant dans les orbites de lapins albinos afin d'étudier l'histopathologie. Aucun signe de rejet de l'implant ou de prolapsus n'a été démontré.

Après 4 semaines d'implantation, il a été mis en évidence une prolifération de fibroblastes et une invasion vasculaire.

A la 8ème semaine, il a été observé une croissance tissulaire dans les pores de l'implant.

De plus, après implantation du dispositif dans le genou de lapins blancs japonais, une réaction histologique s'est produite.

Ensuite, une expérience a été menée : des films d'alumine ont été déposés sur des substrats en verre par pulvérisation réactive et l'interaction avec le sang in vitro a été examinée.

Les résultats ont montré une réactivité des plaquettes. En effet, il a été noté une activation du système de coagulation intrinsèque. Les films d'alumine montrent une adhésion de moins de plaquettes. Cependant, de légers changements morphologiques ont été observés.

Enfin, la cytotoxicité des céramiques d'alumine monocristallines a été étudiée dans une culture de lignées cellulaires L. Les résultats ont montré la même formation de colonies et de survie que les témoins. De ce fait, il n'existe aucune cytotoxicité de la céramique.⁴⁹

Ensuite, l'oxyde de zirconium est absorbé par les voies respiratoires et les voies digestives. Cette substance présente une toxicité aiguë. En effet, elle peut induire une irritation de la peau et des voies respiratoires.

De plus, des effets de sensibilisation ont été relevés : une sensibilisation cutanée a été observée (formation de granulomes).

Pour l'oxyde de zirconium, la DL50 chez la souris par voie orale est supérieure à 8 800 mg/kg.³⁶

La biocompatibilité des céramiques de zircone a été étudiée avec une culture de cellules ostéoblastiques. L'ostéointégration de la zircone a été étudiée chez des rats normaux et ostéopéniques grâce à l'histomorphométrie.

Les résultats ont montré sa biocompatibilité in vitro. De plus, il a été prouvé que la densité minérale osseuse était un facteur prédictif non négligeable pour l'ostéointégration. La zircone contient de très petites traces de radioéléments dont l'activité a été étudiée via l'activité massive des rayons γ sur la zircone. L'étude a révélé sa non cytotoxicité.⁴⁹

Dans le cas de la céramique, aucun relargable n'a été mis en évidence. De ce fait, aucune caractérisation biologique de ces substances n'est nécessaire.

Alliage de titane

Concernant l'alliage de titane et selon le CIRC, il s'agit d'une substance classée dans le groupe 3, c'est-à-dire que cet agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme.⁴⁷

La biocompatibilité de chaque métal est régie par 2 facteurs :

- le degré de corrosion du métal,
- la toxicité des ions métalliques libérés.

L'alliage de titane possède une excellente résistance à la corrosion ainsi qu'un faible taux de relargage des ions métalliques. De ce fait, l'alliage de titane présente une excellente biocompatibilité.

En effet, la réponse tissulaire est minime (cellules géantes multinucléées rares). Les produits de la corrosion sont généralement bien tolérés par l'Homme. Aucune réaction immunologique défavorable de type hypersensibilité/allergie n'est répertoriée.

Cependant, des cas de sensibilisation sont répertoriés chez l'Homme.⁵⁰

Une étude a été menée sur deux patients (patient A et patient B), tous deux porteurs d'une prothèse de hanche en alliage de titane TA6V4, afin de déterminer la concentration sanguine en titane, vanadium et aluminium.⁵¹

Case	Diagnosis at revision	Ti (norm<5 µg/L [®])	Al (norm<10 µg/L [®])	V (norm<2 µg/L [®])
A	Modular neck fracture	5.8	3.8	0.166
B	Aseptic loosening	6.2	4.1	0.23

Figure 12 : Tableau représentant la concentration de titane, aluminium et vanadium dans le sang de patients porteurs d'une prothèse de hanche en alliage de titane TA6V4. - Fontugne, M. (2018, 29 janvier). Aspects biologiques et biomécaniques comparés des implants en alliage de titane de grade 5 (TA6V4) et de « titane commercialement pur » (Ti-Cp) : analyse systématique de la littérature. DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01784986>.⁵¹

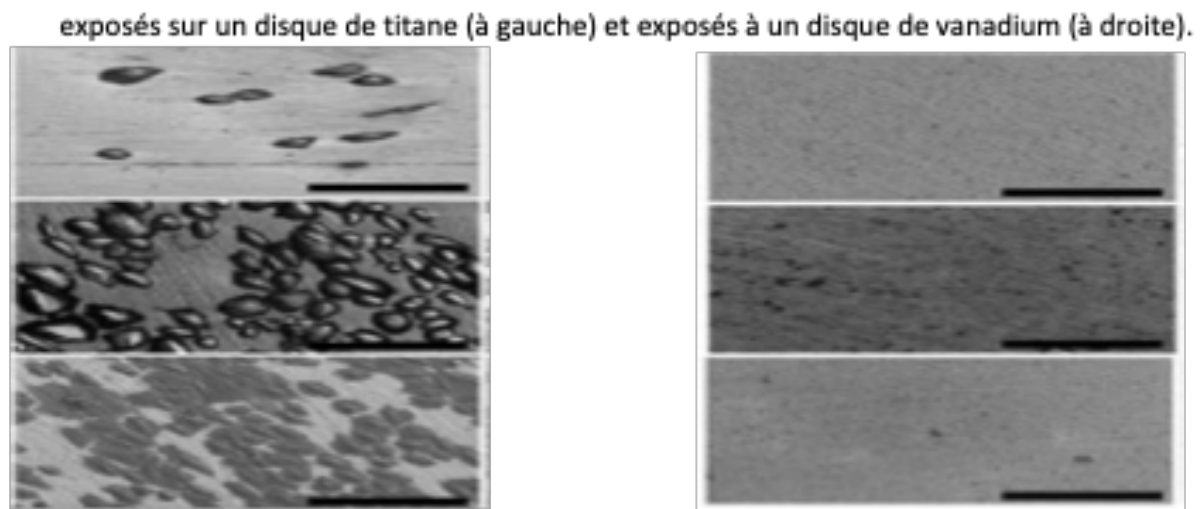
Pour les deux patients A et B implantés avec une prothèse de hanche en alliage de titane TA6V4, nous relevons que leur taux sanguin en titane est supérieur à la norme émise par les agences sanitaires.

Néanmoins, les concentrations sanguines en aluminium et vanadium sont toutes deux inférieures aux seuils imposés par les agences sanitaires.

Ceci est sûrement lié au fait que la teneur en titane dans la prothèse est supérieure à celle de l'aluminium et du vanadium, qui sont eux, présents en quantité moindre dans l'alliage de titane TA6V4.⁵¹

De plus, des recherches ont démontré le fait qu'au contact du titane, l'adhérence et la prolifération cellulaire augmentent en prenant une forme polygonale caractéristique des cellules ostéoblastiques.

A contrario, les cellules au contact du vanadium voient leur adhérence ainsi que leur prolifération diminuer et mourir au bout de 169 heures.



Source : Zhang et al, « Cellular responses of osteoblast-like cells to 17 elemental metals », 2017.

Figure 13 : Photographies des ostéoblastes après 24, 72 et 120 heures d'exposition au titane ou au vanadium au microscope électronique à balayage - Fontugne, M. (2018, 29 janvier). Aspects biologiques et biomécaniques comparés des implants en alliage de titane de grade 5 (TA6V) et de « titane commercialement pur » (Ti-Cp) : analyse systématique de la littérature. DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01784986>.⁵¹

Sur ces photographies (figure 13), à gauche se trouvent les ostéoblastes exposés au titane et à droite les ostéoblastes exposés au vanadium. La première ligne de photographies correspond à 24h d'exposition, la seconde à 72 heures et la troisième à 120 heures.

Nous pouvons conclure que l'exposition des ostéoblastes au titane n'a pas d'effet négatif sur l'adhérence et la prolifération de ces derniers puisqu'on observe des ostéoblastes de forme polygonale témoins de la bonne croissance de ce type de cellules osseuses.

Néanmoins, sur la partie droite, les ostéoblastes exposés au vanadium voient leur nombre très diminué par rapport aux cellules exposées au titane, que ce soit à 24, 72 ou 120 heures d'exposition. Ceci peut traduire la cytotoxicité du vanadium qui influe sur l'adhésion et la prolifération cellulaire.

Les études ont démontré que la mort de ces cellules, induite par le vanadium était apoptotique mais également non apoptotique (nécrose).⁵¹

Aluminium

Un relargable identifié est l'aluminium.

Des études chez l'animal ont été menées afin de déterminer la toxicité de l'aluminium contenu dans l'alliage de titane. De ces recherches est ressorti le fait que l'aluminium était à l'origine d'ostéomalacie autant chez l'animal que chez l'Homme par liaison du métal aux phosphates de l'hydroxyapatite (matrice osseuse).

Ensuite, l'aluminium possède une toxicité cérébrale. En effet, l'aluminium augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, entraîne des modifications neurocomportementales, des changements histopathologiques et biochimiques (ex. : dégénérescence neuronale). Chez l'animal, une administration parentérale entraîne une encéphalopathie progressive.

Des tests de mise en contact de l'aluminium avec les ostéoblastes, ont montré que l'activité de ces derniers diminuait en présence d'aluminium. De plus, les cellules en présence d'aluminium étaient soumises à un stress oxydatif plus important et un taux d'apoptose plus élevé que les cellules témoins.

Également, des études ont été menées chez le rat et ont mis en évidence une toxicité hématopoïétique de l'aluminium : une altération de l'érythropoïèse avec une déformation des érythrocytes, une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite.

Chez l'Homme, il a été mis en exergue qu'une charge importante en aluminium, plasmatique ou érythrocytaire, pouvait induire une anémie ferriprive chez les insuffisants rénaux chroniques mais qui est réversible.⁵¹

Dioxyde de titane

Le dioxyde de titane (TiO₂) dont le numéro CAS est le suivant : 13463-67-7 est connu pour entraîner une surcharge pulmonaire et conduire à une réaction inflammatoire pouvant être à l'origine de lésions prolifératives.

Il a été démontré que chez les rats exposés au dioxyde de titane par inhalation, celui-ci entraîne des tumeurs malignes. De ce fait, le dioxyde de titane est considéré comme une substance cancérigène avérée chez l'animal.⁵²

Chez le rat, la DL50 par voie orale est supérieure à 10 000 mg/kg, par voie cutanée chez le lapin, elle est également supérieure à 10 000 mg/kg.⁵³

Selon le CMR, le dioxyde de titane est un agent cancérigène de catégorie 2.⁵⁴

Selon le CIRC, le dioxyde de titane est une substance classée dans le groupe 2B, c'est-à-dire que cet agent est peut-être cancérigène pour l'Homme.⁴⁷

Chrome hexavalent

Le chrome hexavalent (Cr(VI)) possède le numéro CAS suivant : 7440-47-3.

Uniquement par inhalation et selon le CIRC, la substance est classée dans le groupe 1 "cancérigène certain pour l'homme". En effet, le chrome hexavalent provoque des cancers des cavités sino-nasales, des poumons, des bronches ou de la trachée.

En-deçà des effets respiratoires et oculaires que le chrome peut provoquer et qui ne concernent pas l'utilisation des prothèses totales de hanche, le chrome hexavalent peut provoquer des irritations, des ulcérations cutanées, une sensibilisation et des dermatites allergiques de contact.

Aucune relation dose-réponse n'est cependant établie avec ces effets mais des médianes d'exposition entre 49 et 58 µg/m³ sont rapportées lors d'un diagnostic de ces effets.

De plus, d'autres études ont démontré des résultats positifs avec des patchs tests à des concentrations de 20 ppm de chrome VI.

Chez l'animal, l'application dermique du chrome VI a conduit à des irritations et ulcérations.

De plus, chez la souris et le cochon d'inde, il s'est avéré que le chrome VI a été sensibilisant.

On retrouve également d'autres effets non cancérogènes du chrome hexavalent avec par exemple des dommages sur le rein et le foie, des congestions pulmonaires et œdèmes, des douleurs épigastriques, une érosion et une décoloration des dents, une leucocytose, une leucopénie, une éosinophilie.

Une exposition par voie orale au chrome VI a mis en évidence une diminution de la fertilité chez la souris à des doses élevées d'exposition. En effet, il y a eu une diminution du nombre d'implantations et de fœtus viables.

De même, des effets sur le développement ont été mis en évidence à la suite d'administration de chrome VI chez l'animal. Tout ceci explique donc que certains composés du chrome VI soient classés reprotoxiques dans la classification européenne.

Après étude de la mutagénicité du chrome hexavalent via des tests in vitro sur souches bactériennes et cellules mammifères, tous les composés solubles du chrome VI testés se sont avérés positifs. De ce fait, le chrome VI a été étiqueté en tant qu'agent mutagène. Le chrome VI va induire des dommages sur l'ADN. Ces dommages vont être de type pontage inter-brins, cassure de l'ADN et liaisons protéines-ADN et mettent en évidence l'effet **génotoxique** de cette substance.⁵⁵

Selon le CIRC, le chrome hexavalent "chromium, metallic" est une substance classée dans le groupe 3, c'est-à-dire que cet agent est inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme.⁴⁷

Pentoxyde de vanadium

Le pentoxyde de vanadium (O_5V_2) dont le numéro CAS est le suivant : 1314-62-1 présente une toxicité aiguë chez l'homme provoquant différents symptômes : toux, sifflements, rhinites, éternuements, saignements nasaux, maux de gorge, fatigue, nervosité, enrouement, douleurs thoraciques, bronchopneumopathies.

Également, le pentoxyde de vanadium présente une toxicité chronique chez l'homme provoquant une bronchite chronique, une diminution de la capacité pulmonaire, une pneumonie, des saignements, une dyspnée, des douleurs thoraciques, des sueurs nocturnes, des palpitations, un enrouement, des sinusites, des bronchites, de l'asthme non-allergique, une pleurésie, une rhinite, des lésions nasales, une inflammation de la muqueuse buccale, une coloration verdâtre de la langue.

La DL50 chez le rat pour la voie orale est de 369,0 mg/kg et pour la voie cutanée, elle est supérieure à 2 500 mg/kg.⁵⁶

L'exposition au vanadium est respiratoire et orale puis il est éliminé dans les urines majoritairement et dans les fèces. Environ 10% peut être absorbé. La distribution sanguine est dès lors rapide par fixation aux protéines de transport (transferrine, albumine, etc.) et le vanadium a les capacités de passer au travers de la barrière hémato-encéphalique. Ensuite, il est stocké au niveau rénal mais également dans la rate, les os, les dents, le foie et le cerveau.

Le vanadium mis en présence d'ADN et de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) dans le foie présente une génotoxicité. En effet, des chercheurs ont démontré la formation de radicaux hydroxyles ($OH\cdot$) menant à un clivage intense de l'ADN. De plus, le vanadium peut induire des transformations morphologiques cellulaires.

L'aluminium et le vanadium contenus dans le TA6V influencent la sécrétion de phosphatase alcaline et son transport dont le rôle est d'enclencher la différenciation des cellules ostéoprogénitrices en cellules pré-ostéoblastiques. Les chercheurs ont donc conclu que le TA6V peut altérer l'ostéogenèse se produisant dans l'environnement de la prothèse. De ce fait, la cytotoxicité du vanadium est préoccupante.

Une toxicité hématopoïétique a été mise en évidence chez le rat également mettant en avant une diminution du nombre d'érythrocytes et un pourcentage accru de réticulocytes, immatures.

Ensuite, le vanadium possède une toxicité cérébrale. En effet, il augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, entraîne des modifications neurocomportementales, des changements histopathologiques et biochimiques (ex. : dégénérescence neuronale). Chez l'animal, une administration parentérale entraîne une encéphalopathie progressive.

Enfin, des études ont été réalisées quant à la toxicité sur le développement.

Chez le hamster, des anomalies du squelette ont été mises en évidence. Chez d'autres animaux, ce sont des défauts d'ossification et des diminutions de poids et de taille à la naissance qui ont été mis en évidence.

Chez l'Homme, il a été mis en évidence une baisse du score de développement mental à 18 mois chez des enfants ayant reçu des nutriments parentéraux contenant 45 µg/kg/j d'aluminium liées à leur naissance prématurée (index de Bayley).⁵¹

Selon le CMR, le pentoxyde de vanadium est un agent mutagène de catégorie 2 et un agent reprotoxique de catégorie 2.⁵⁴

Selon le CIRC, le pentoxyde de vanadium est une substance classée dans le groupe 2B, c'est-à-dire que cet agent est peut-être cancérigène pour l'Homme.⁴⁷

Trioxysde de molybdène

Le trioxysde de molybdène (MoO₃) détient le numéro CAS suivant : 1313-27-5.

Ce dernier provoque une faible irritation des yeux mais n'est cependant pas irritant pour la peau. Il peut également provoquer une irritation des voies respiratoires avec une toux et des difficultés respiratoires.

A ce jour, aucune donnée de toxicologie aiguë n'est connue.

Cependant, une toxicité chronique a été mise en évidence. En effet, le trioxyde de molybdène provoque une diminution du volume respiratoire forcé, une augmentation significative de la concentration en molybdène dans le plasma et dans l'urine, des douleurs articulaires et dorsales ainsi que des modifications capillaires et cutanées.

Chez le rat et la souris, l'inhalation répétée de la substance provoque une irritation des poumons et provoque des dommages épithéliaux au niveau nasal.

Chez le cochon d'inde, l'ingestion répétée provoque, elle, des dommages nécrotiques du foie.

Le trioxyde de molybdène n'a pas d'impact sur la sensibilisation cutanée.

La DL50 chez le rat par voie orale est en moyenne de 3,25 g/kg et supérieure à 2,0 g/kg par voie cutanée.⁵⁷

Selon le CMR, le trioxyde de molybdène est un agent cancérigène de catégorie 2.⁵⁴

Selon le CIRC, le trioxyde de molybdène est une substance classée dans le groupe 2B, c'est-à-dire que cet agent est peut-être cancérigène pour l'Homme.⁴⁷

Conclusion

Pour conclure sur la caractérisation biologique liée aux matériaux, il est à noter que :

Le PEHD composant la cupule cotyloïdienne n'est pas une substance classée cancérigène. Elle a tout de même une DL50 par voie orale (rat) de 8 000 mg/kg.

La céramique composant la tête fémorale n'est pas une substance classée cancérigène en elle-même. Les deux composants principaux ont tout de même des DL50 : l'oxyde d'aluminium a une DL50 chez le rat par voie orale supérieure à 2 000 mg/kg et l'oxyde de zirconium a une DL50 chez les souris par voie orale supérieure à 8 800 mg/kg.

L'alliage de titane composant la tige fémorale n'est pas en lui-même classé cancérigène. Cependant, les substances qu'il libère sont considérées pour certaines cancérigènes et même mutagène et reprotoxique (selon le CMR) pour l'une d'entre elles.

Le dioxyde de titane présente une DL50 par voie orale chez le rat supérieure à 10 000 mg/kg, celle du pentoxyde de vanadium est de 369,0 mg/kg et celle du trioxyde de molybdène est de 3,25 g/kg.

b. Caractérisation biologique des risques spécifiques identifiés dans l'analyse de risque

Usure des composants en polyéthylène, céramique et alliage de titane

Dans les cas d'usure des composants de la PTH entraînant la libération de particules plastiques et/ou céramiques et/ou métalliques sur le site d'implantation et dans le sang du patient, les matériaux sont plus ou moins exposés à ce risque.

Céramique

Des études ont démontré que les taux d'usure de la céramique restent faibles bien que les surfaces de friction soient plus importantes sur ces matériaux. Pour la céramique, le taux d'usure est donc indépendant du diamètre.³²

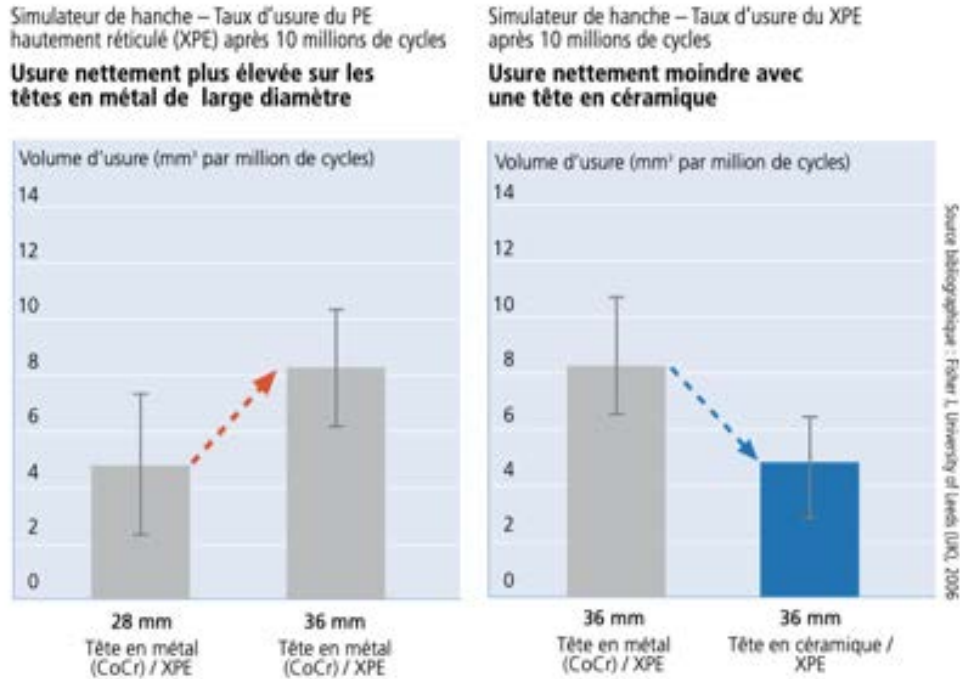


Figure 14 : Graphiques représentant l'usure de la céramique - BIOLOX delta Céramique. (s. d.). Consulté le 15 octobre 2022, à l'adresse <https://docplayer.fr/21080909-Biolox-ceramique-de-quatrieme-generation-biolox-delta-ceramique-nano-composite-pour-l-orthopedie-informations-scientifiques-et-donnees-techniques.html>.³²

Dans le graphique ci-dessus, dans la partie gauche, on relève le volume d'usure en fonction du diamètre de la tête fémorale en métal (couple métal / polyéthylène). On note que plus le diamètre de la tête fémorale est grand, plus le volume d'usure augmente. Ceci est probablement dû à la surface de frottement qui est supérieure à celle dont la tête fémorale est de diamètre inférieur.

Dans la partie droite, on compare des têtes fémorales de mêmes diamètres mais de compositions différentes. On remarque qu'à même diamètre, une tête en céramique (couple céramique / polyéthylène) a un volume d'usure inférieur qu'une tête en métal (couple métal / polyéthylène).

Dans la notice d'utilisation (IFU), il est précisé au chirurgien que celui-ci doit manipuler les prothèses avec précaution afin de ne pas endommager la surface du dispositif.

En effet, les bosses, entailles ou rayures peuvent réduire la résistance à la traction, à la fatigue et à l'usure du composant pouvant entraîner sa fracture ou sa rupture.

De plus, il est précisé l'importance du bon positionnement de chaque composant de la prothèse de hanche. En effet, si l'un d'eux est mal positionné, l'articulation sera exposée à un déplacement, une luxation ou une subluxation.⁴²

Alliage de titane

Dans le cas de l'alliage de titane, la corrosion par frettage, c'est-à-dire par frottement, est la plus fréquente. Celle-ci est due aux microtraumatismes répétés entre deux composants de la prothèse de hanche.

L'usure mécanique des composants entraîne une perte de matière résultant de la libération de débris, qui, eux-mêmes, seront à l'origine d'une inflammation chronique menant au descellement de la prothèse. En effet, les macrophages présents sur site vont ingérer les débris produits par la prothèse et produire des cytokines pro-inflammatoires de type $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$ et $PGE2$. Également, la perte de matière peut être à l'origine de fissures entraînant des fractures de la prothèse.

Il existe également la corrosion par piqûre, qui est une corrosion chimique et passive et qui dépend de la présence d'ions, du pH et de la température au site d'implantation.⁵¹

Polyéthylène haute densité

Enfin, une étude a été réalisée sur l'usure d'un insert en PEHD en comparaison avec un insert en PEHD également, mais ce dernier, était dopé de vitamine E.

Les résultats montrent que l'usure globale n'était pas statistiquement différente entre les deux inserts : 0,218mm avec une p-value de 0,320.

De plus, à 3 mois d'implantation, aucune différence n'a été relevée concernant le fluage. De ce fait, l'addition de vitamine E sur le PEHD n'apporte aucun bénéfice supplémentaire car le taux d'usure n'est pas statistiquement différent.⁵⁸

Il n'est donc pas nécessaire de modifier le polyéthylène quant au risque d'usure qui est déjà faible de nos jours. De plus, le PEHD est déjà une réponse à l'usure par rapport au polyéthylène de basse densité qui, lui, est beaucoup moins résistant.

Fracture de la céramique

Dans le cas des fractures de la tête en céramique, ce risque est largement atténué par les propriétés du matériau.

En effet, la résistance à la fracture se définit par la tension mécanique maximale qu'un matériau peut supporter sans casser. A contrario, la ténacité à la rupture ou à la fissure d'un matériau se caractérise par la résistance à la propagation d'une fissure.

La céramique BioloX® Delta est dotée d'une haute résistance à la fracture et d'une grande ténacité à la fracture.

Ces propriétés sont basées sur deux mécanismes de renforcement :

- la fonction d'airbag de la céramique BioloX® Delta : des nanoparticules d'oxyde de zirconium tétraogonales sont réparties individuellement dans la matrice stable d'alumine et génèrent des pics de contrainte dans la zone de fracture permettant d'endiguer la propagation de la fissure,
- la fonction d'arrêt des fissures : des cristaux en forme de plaquettes sont répartis dans le mélange d'oxyde et remplissent le rôle de déviation de potentielles fissures et les dispersent en éliminant l'énergie de la fissure.³²

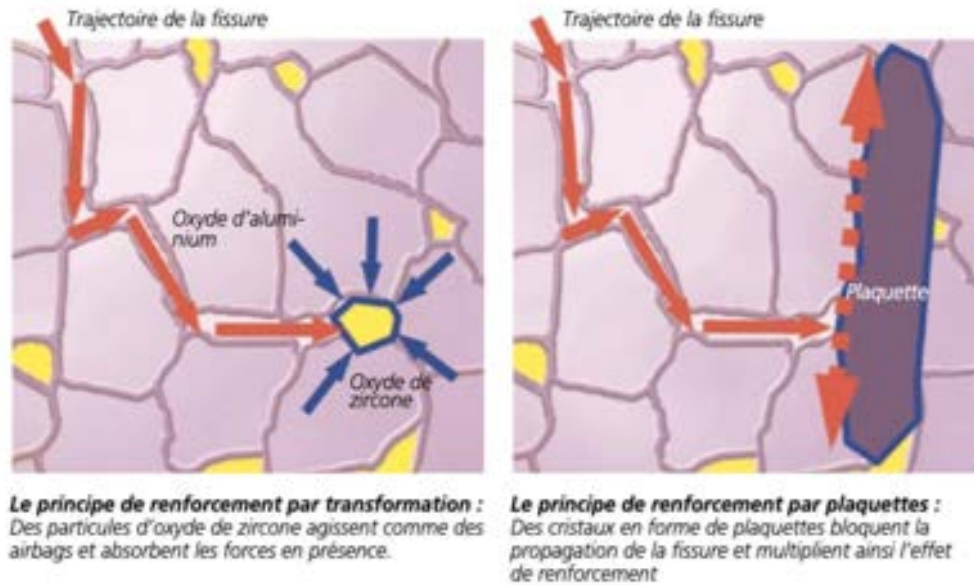


Figure 15 : Mécanismes de renforcement de la céramique - BIOLOX delta Céramique. (s. d.). Consulté le 15 octobre 2022, à l'adresse <https://docplayer.fr/21080909-BioloX-ceramique-de-quatrieme-generation-bioloX-delta-ceramique-nano-composite-pour-l-orthopedie-informations-scientifiques-et-donnees-techniques.html>.³²

De plus, dans les notices d'utilisation, il est émis des recommandations concernant la manipulation des implants à destination des chirurgiens afin de limiter les risques de fractures.¹⁹

Infections de la prothèse

Dans le cas des infections, ce risque est inhérent à la pose de la PTH mais est également plus général et concerne tous types de chirurgies. Dans les notices d'utilisation (IFU), il est formulé que des infections locales ou systémiques peuvent survenir et peuvent être postopératoires aiguës au niveau de la plaie mais également être plus tardives et se situer au niveau de la prothèse elle-même.⁴²

De nos jours, les infections sont réellement limitées car chaque composant des prothèses totales de hanche est stérilisé. En effet, les composants en PEHD sont stérilisés grâce à l'oxyde d'éthylène et les composants en céramique et métaux sont, eux, stérilisés à l'aide des rayonnements β ou γ .

Afin de limiter ce risque, il est précisé plusieurs informations sur la notice d'utilisation à destination du chirurgien :

- “Les implants sont fournis stériles et conditionnés dans un double emballage stérile. La méthode de stérilisation est indiquée sur l’étiquette de l’emballage. Jeter l’implant si l’emballage est endommagé.”,
- “Il est déconseillé de nettoyer les implants.”,
- “Utiliser les composants uniquement si le conditionnement et l’étiquetage d’origine sont intacts. Si la barrière stérile a été endommagée, retournez le composant [au fabricant].”,
- “Les surfaces poreuses ou lisses du dispositif doivent être protégées de tout contact avec des gazes, des tissus ou tout autre matériau pelucheux.”,
- “Avant de refermer la plaie, la nettoyer soigneusement afin d’éliminer toute trace de ciment, d’os ou d’autres particules, [...]”,
- “Le patient doit être prévenu du fait qu’une antibiothérapie prophylactique peut s’avérer nécessaire en cas de traitement, d’acte médical ou autres situations à venir pouvant entraîner une bactériémie.”⁴²

c. Calculs des doses admissibles selon la norme 10993-17

Selon la norme 10993-17 : “*Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Établissement des limites admissibles des relargables*”, plusieurs calculs sont à réaliser dont la prise tolérable, l’exposition tolérable et la marge de sécurité associés à chacune de ces substances.

Tout d’abord, nous devons calculer pour chaque composé relargable identifié dans les étapes précédentes, la prise tolérable (PT) :

PT en $mg/kg/j$ = NSEIO, NPBEIO / CC, avec :

- NSEIO : Niveau Sans Effet Indésirable Observé (*équivalent NOAEL*),
- NPBEIO : Niveau le Plus Bas d’Effet Indésirable Observé (*équivalent LOAEL*),
- CC : Coefficient de Correction.

Le coefficient de correction se calcule de la façon suivante : $CC = CI 1 \times CI 2 \times CI 3$, avec :

- CI : coefficient d'incertitude
 - CI 1 : Prise en compte des variations interindividuelles au sein de l'espèce humaine,
 - CI 2 : Prise en compte de l'extrapolation entre les données d'une espèce et celle de l'espèce humaine,
 - CI 3 : Prise en compte de la pertinence des données expérimentales.

Ensuite, il sera nécessaire de calculer l'exposition tolérable (ET) :

ET en $mg/j = PT \times mc \times CU$, avec :

- PT : Prise Tolérable,
- mc : masse corporelle,
- CU : Coefficient d'Utilisation.

Le coefficient d'utilisation se calcule de la façon suivante : $CU = CEC \times CEP$, avec :

- CEC : Coefficient d'Exposition Concomitante,
- CEP : Coefficient d'Exposition Proportionnelle.⁵⁹

Afin de pouvoir commenter ces résultats, nous procéderons au calcul de la marge de sécurité (MOS : marge of security) :

$MOS = ET / \text{niveau d'exposition}$

Si la marge de sécurité est supérieure à la valeur 1, alors la balance bénéfique/risque est a priori favorable.

Cas du polyéthylène haute densité

Aucune substance relargable n'a été identifiée dans le PEHD. De ce fait, aucun calcul de dose admissible n'est nécessaire.

Cas de la céramique

Aucune substance relargable n'a été identifiée dans la céramique. De ce fait, aucun calcul de dose admissible n'est nécessaire.

Cas de l'alliage de titane

Dans le cas de l'alliage de titane, des relargables ont été identifiés dans les étapes précédentes :

- aluminium,
- dioxyde de titane,
- chrome hexavalent,
- pentoxyde de vanadium,
- trioxyde de molybdène.

Explications

Pour tous ces composés, nous procédons au calcul des limites admissibles. Nous nous placerons dans le "worst case" ou "pire des cas". De ce fait, nous prendrons en compte les valeurs les moins favorables pour les calculs.

Pour le calcul de la prise tolérable, les NSEIO correspondent à des valeurs qui ont été extraites de la littérature.

Pour les coefficients d'incertitudes [CI 1 - CI 2 - CI 3], nous prendrons pour les calculs :

- comme CI 1, la valeur de 8 car les variations interindividuelles ne sont pas négligeables, par exemple, un individu peut être allergique à un relargable et avoir des conséquences médicales graves contrairement à un autre patient qui ne présente pas d'allergie à ce même composé,
- comme CI 2, la valeur de 100 car les espèces soumises à l'essai déterminant la NOAEL sont bien connues (souris et rats) mais nous prenons une marge de sécurité,

- comme CI 3, la valeur de 50 car les données de NOAEL (NSEIO) sont des sources identifiées mais nous n'avons pas d'informations sur la méthode avec laquelle ces valeurs ont été déterminées.

Pour le calcul de l'exposition tolérable, il est coutume de prendre le poids standard de 70 kg. Les prothèses de hanche sont généralement implantées chez des personnes relativement âgées, hommes et femmes confondus. Cependant, beaucoup de personnes âgées ont un poids inférieur à 70 kg, c'est pour cela que nous prenons 50 kg comme référence afin de se placer dans le worst case.

Enfin, pour calculer le coefficient d'utilisation, nous prendrons par défaut 1 comme valeur pour le coefficient d'exposition proportionnelle (CEP) et pour le coefficient d'exposition concomitante (CEC), nous prendrons par défaut la valeur 0,2.

Pour le calcul de la marge de sécurité, les valeurs d'exposition ont été collectées dans les données de la littérature.

La *figure 12* précédemment décrite nous apporte les informations pour le titane, l'aluminium et le vanadium quant à leur quantité relarguée. Nous émettons l'hypothèse que ces valeurs ont été relevées 1 an après l'implantation de la prothèse, soit à 365 jours. De plus, nous ne tiendrons pas compte de l'élimination de ces métaux par l'organisme humain, ni de leur accumulation.

Sachant que de manière générale, le corps contient entre 5 et 6 litres de sang et qu'un individu pèse 50 kg (worst case), les données de la *figure 12* nous permettent de convertir la quantité des métaux contenue dans le sang de deux patients (nous ferons la moyenne entre les valeurs de ces 2 patients) de µg/L à µg/kg :

- Titane :
 - Moyenne des quantités de titane contenues dans le sang des deux patients : $(5,8 \mu\text{g/L} + 6,2 \mu\text{g/L}) / 2 = 6,0 \mu\text{g/L}$,
 - Quantité de titane contenue chez un patient :
 $6,0 \mu\text{g/L} \times 5 \text{ Litres de sang} = 30,0 \mu\text{g/patient}$,
 - Quantité de titane ramené au kilogramme :
 $30,0 \mu\text{g/L} / 50 \text{ kg} = 0,6 \mu\text{g/kg}$.

Bien qu'aujourd'hui un patient peut garder une prothèse de hanche plus de 20 ans, nous choisissons une période plus courte pour calculer la quantité de titane relarguée chez un patient par jour : 1 an (soit 365 jours) :

- Quantité de titane relargué par jour pendant une période de 1 an :
 $0,6 \mu\text{g}/\text{kg} / 365 \text{ jours} = 1,64 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{j} = 1,64 \times 10^{-6} \text{ mg}/\text{j}$

- Vanadium (mêmes calculs à partir de 0,166 et 0,23 $\mu\text{g}/\text{L}$) :
 - Moyenne des quantités de vanadium contenues dans le sang des deux patients :
0,198 $\mu\text{g}/\text{L}$,
 - Quantité de vanadium contenue chez un patient : 0,99 $\mu\text{g}/\text{patient}$,
 - Quantité de vanadium ramené au kilogramme : 0,0198 $\mu\text{g}/\text{kg}$,
 - Quantité de vanadium relargué par jour pendant une période de 1 an :
 $5,42 \times 10^{-5} \mu\text{g}/\text{j} = 5,42 \times 10^{-8} \text{ mg}/\text{j}$.

- Aluminium (mêmes calculs à partir de 3,8 et 4,1 $\mu\text{g}/\text{L}$) :
 - Moyenne des quantités d'aluminium contenues dans le sang des deux patients :
3,95 $\mu\text{g}/\text{L}$,
 - Quantité d'aluminium contenue chez un patient : 19,75 $\mu\text{g}/\text{patient}$,
 - Quantité d'aluminium ramené au kilogramme : 0,395 $\mu\text{g}/\text{kg}$,
 - Quantité d'aluminium relargué par jour pendant une période de 1 an :
 $1,082 \times 10^{-3} \mu\text{g}/\text{j} = 1,082 \times 10^{-6} \text{ mg}/\text{j}$.

Lorsqu'aucune valeur n'est disponible, ici dans le cas du chrome hexavalent et du trioxyde de molybdène, nous nous référons à la classification de Cramer.

Selon celle-ci, nous déterminons dans le worst-case que ces deux derniers éléments répondent aux critères de la classe III, soit la classe de risque le plus élevé, qui sont les suivants : « substances dont la structure chimique ne permet pas une forte présomption initiale d'innocuité ou peut même suggérer une toxicité importante, ou qui possèdent des groupes fonctionnels réactifs ».

De ce fait, les éléments d'acceptation du risque sont tels que l'exposition à ces substances ne doivent pas excéder 90 $\mu\text{g}/\text{personne}/\text{jour}$.⁶⁰

Calculs

A titre d'exemple et selon notre hypothèse que les valeurs sanguines ont été relevées 1 an après l'implantation de la prothèse :

Pour l'aluminium, avec une NOAEL (NSEIO) de 30 mg/kg/j⁶¹ :

- $PT = 30 \text{ mg/kg/j} / (8 \times 100 \times 50) = 0,00075 \text{ mg/kg/j}$
- $ET = 0,00075 \text{ mg/kg/j} \times 50 \text{ kg} \times (1 \times 0,2) = 0,0075 \text{ mg/j}$
- **MOS = 0,0075 mg/j / 1,082 x 10⁻⁶ mg/j = 6 932**

Pour le dioxyde de titane, avec une NOAEL (NSEIO) de 2,5 mg/kg/j⁶² :

- $PT = 2,5 \text{ mg/kg/j} / (8 \times 100 \times 50) = 0,0000625 \text{ mg/kg/j}$
- $ET = 0,0000625 \text{ mg/kg/j} \times 50 \text{ kg} \times (1 \times 0,2) = 0,000625 \text{ mg/j}$
- **MOS = 0,000625 mg/j / 1,64 x 10⁻⁶ mg/j = 381**

Pour le chrome hexavalent, avec une NOAEL (NSEIO) de 2,5 mg/kg/j⁶³ :

- $PT = 2,5 \text{ mg/kg/j} / (8 \times 100 \times 50) = 0,0000625 \text{ mg/kg/j}$
- $ET = 0,0000625 \text{ mg/kg/j} \times 50 \text{ kg} \times (1 \times 0,2) = 0,000625 \text{ mg/j} = 0,625 \text{ } \mu\text{g/jour.}$

Pour le pentoxyde de vanadium, avec une NOAEL (NSEIO) de 0,0220 mg/kg/j⁶⁴ :

- $PT = 0,0220 \text{ mg/kg/j} / (8 \times 100 \times 50) = 5,5 \times 10^{-7} \text{ mg/kg/j}$
- $ET = 5,5 \times 10^{-7} \text{ mg/kg/j} \times 50 \text{ kg} \times (1 \times 0,2) = 0,0000055 \text{ mg/j}$
- **MOS = 0,0000055 mg/j / 5,42 x 10⁻⁸ mg/j = 101**

Pour le trioxyde de molybdène, avec une NOAEL (NSEIO) de 90 mg/kg/j⁶⁵ :

- $PT = 90 \text{ mg/kg/j} / (8 \times 100 \times 50) = 0,00225 \text{ mg/kg/j}$
- $ET = 0,00225 \text{ mg/kg/j} \times 50 \text{ kg} \times (1 \times 0,2) = 0,0225 \text{ mg/j} = 22,5 \text{ } \mu\text{g/jour.}$

Dans le cas où notre hypothèse de départ ne serait pas juste, il est possible que la marge de sécurité se révèle être inférieure à 1. Dans ce cas-là, il est de la responsabilité de l'industriel de s'assurer de la véracité des calculs réalisés et ainsi, d'entreprendre des études plus poussées concernant la toxicité des relargables de la prothèse.

Conclusion

Les marges de sécurité de l'aluminium, du titane ainsi que du vanadium sont très favorables. En effet, elles sont respectivement de 6 932, 381 et 101. Ceci se traduit donc par une balance bénéfice/risque très favorable en faveur de l'alliage de titane composant une partie de la prothèse totale de hanche.

De plus, la partie en question constituée de l'alliage de titane est la tige fémorale. De ce fait, elle n'exerce qu'un moindre frottement puisqu'elle ne fait pas partie du couple de frottement (cupule cotyloïdienne / tête fémorale) et donc minimise la quantité de particules libérées par ce phénomène.

Aucune donnée concernant le niveau d'exposition du chrome hexavalent et du trioxyde de molybdène n'est disponible pour réaliser le calcul de la marge de sécurité (MOS). De ce fait, nous utilisons la classification de Cramer qui exige pour des substances classées dans le rang III, que le taux d'exposition soit inférieur à 90µg/jour. Or, dans le cas du chrome hexavalent et du trioxyde de molybdène, nous retrouvons respectivement les valeurs de 0,625 et 22,5 µg/jour. Nous pouvons conclure au fait que la toxicité du chrome hexavalent et du molybdène est acceptable dans le cas de la prothèse de hanche.

G. Analyse de l'écart et choix des paramètres biologiques pour l'évaluation

1. Justification de la non application de tests complémentaires

Du fait des nombreuses données publiées dans la littérature et de la bonne connaissance des matériaux composant les prothèses totales de hanche, aucun test complémentaire n'est nécessaire à l'évaluation de la compatibilité biologique du PEHD, de la céramique ainsi que de l'alliage de titane.

En effet, les risques inhérents aux substances contenues dans chaque matériau ne semblent pas être des risques graves pour la santé des patients au vu de leur marge de sécurité favorable (quantités de substances relargables inférieures aux limites admissibles).

De plus, les risques identifiés dans l'analyse de risques sont tous bien connus et correctement maîtrisés par les différentes équipes industrielles mais également médicales.

De ce fait, toutes les données de biocompatibilité à évaluer selon la matrice de biocompatibilité sont connues. Il n'est donc pas nécessaire de procéder à la réalisation de tests complémentaires.

2. Méthodologie analytique

Toutefois, si des essais complémentaires étaient nécessaires, nous devrions nous baser sur la série de *normes 10993* afin de mener ces études de manière conforme à la réglementation.

Dans le cas où des tests complémentaires doivent être réalisés et afin de justifier le choix des techniques analytiques venant compléter les données collectées, il sera nécessaire de déterminer les méthodes destinées à extraire les substances de leur matrice et celles destinées à leur identification qualitative et quantitative.

Les méthodes d'extraction doivent trouver un consensus entre la nécessité de produire un profil d'extractibles supérieur ou égal à celui que génère les conditions d'usage des DM et la nécessité de ne pas produire de nouveaux produits de dégradation.

Pour cela, l'extraction simulée (cas où le milieu d'extraction mime le milieu d'usage), l'extraction exagérée (cas où l'on force la libération des particules extractibles) et l'extraction exhaustive (répétition des étapes d'extraction) sont décrites dans la *norme ISO 10993-18*.

Ainsi, la répétabilité et la reproductibilité de la méthode doivent être spécifiées afin de déterminer le nombre d'extractions à réaliser.

Chaque méthodologie employée doit être dûment justifiée et chaque méthode employée doit être validée en termes de spécificité, de limites de détection et de quantification, de précision, d'exactitude, de linéarité et de stabilité.

Le but est de considérer l'impact toxicologique des substances relarguées.

La nouvelle version de la norme ISO 10993-18 a introduit une nouvelle approche : le seuil d'évaluation analytique (AET).

Le but est d'établir un seuil de concentration analytique pour les substances extractibles et les substances relargables.

Ceci se traduit par le fait que les extractibles dont la concentration est supérieure à l'AET seront considérés comme potentiellement toxiques et feront l'objet d'une évaluation toxicologique approfondie.

En revanche, tous les extractibles issus de composés organiques seulement et de concentration inférieure à l'AET ne seront pas considérés comme nécessitant une évaluation toxicologique.

L'AET doit être supérieure ou égale à la LOD (limite de détection de la méthode) et lorsqu'il s'agit d'une quantification, elle doit être supérieure ou égale à la LOQ (limite de quantification).²⁵

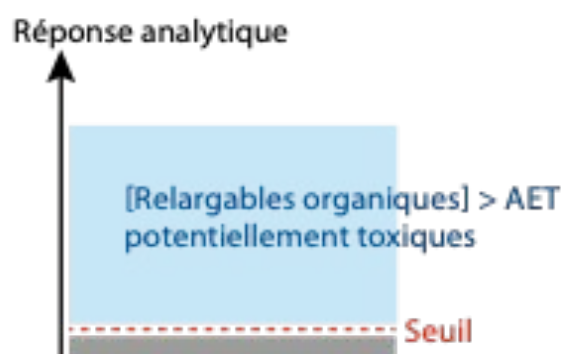


Figure 1 : Représentation graphique de l'AET au regard des relargables

Figure 16 : Représentation graphique de l'AET au regard des relargables - La Vague ; K. MANERLAX, L. TORTOLANO, N. YAGOUBI - Univ.Paris-Saclay, UFR de pharmacie, Lab. Matériaux et santé EA 401.²⁵

H. Analyse globale des résultats

1. Compilation et analyse de l'ensemble des données décrites

Afin d'obtenir les informations nécessaires à la réalisation de l'analyse biologique de la prothèse totale de hanche composée d'une cupule cotyloïdienne en PEHD, d'une tête fémorale en céramique et d'une tige fémorale en alliage de titane, nous avons opté pour la stratégie de l'analyse de l'état de l'art avec l'analyse de la littérature et la stratégie de l'analyse des risques.

En effet, les données dont nous avons eu besoin étaient déjà connues et répertoriées. De ce fait, la réalisation de tests complémentaires n'était pas nécessaire car non justifiés.

Nous avons utilisé notamment les bases de données chimiques et les fiches de sécurité de ces substances. En effet, la recherche dans la littérature des différentes données physico-chimiques et biologiques des substances à évaluer a été réalisée à l'aide des numéros CAS de chaque substance afin d'être sûrs que les informations se réfèrent à la bonne substance.

En résumé de l'analyse physico-chimique des différents matériaux composant la prothèse totale de hanche, il a été mis en évidence que le PEHD composé de carbone et d'hydrogène possède une toxicité aiguë : DL50 chez le rat = 8.000mg/kg. Le PEHD ne relargue pas lui-même des substances toxiques. En revanche, les procédés de synthèse peuvent, eux, en relarguer.

Du côté de la céramique, composée d'oxydes d'aluminium et d'oxydes de zirconium, aucune substance toxique n'est à déplorer.

Enfin, pour l'alliage de titane plusieurs informations sont à retenir :

- il existe une libération de plusieurs composés tels que le dioxyde de titane, le chrome hexavalent, le pentoxyde de vanadium et le trioxyde de molybdène potentiellement toxiques ;
- il existe des seuils limites d'exposition ;
- il existe des DL50 pour chacun des éléments entrant dans la composition de l'alliage de titane.

En résumé de la caractérisation biologique des risques généraux liés aux matériaux, voici une compilation des données répertoriées :

	Polyéthylène haute densité (PEHD)	Céramique	Alliage de titane
Cytotoxicité	Cytotoxicité faible	Absence de cytotoxicité	Cytotoxicité [Aluminium - Vanadium] (hématopoïétique et ostéoblastique)
Sensibilisation	Sensibilisation respiratoire	Sensibilisation cutanée	Sensibilisation cutanée
Irritation ou réactivité intracutanée	Réactivité intracutanée (dermatose)	Irritation	Irritation et réactivité intracutanée
Pyrogénicité liée aux matériaux	Rare (stérilisation)	Rare (stérilisation)	Rare (stérilisation)
Toxicité systémique aiguë	Toxicité aiguë (oculaire)	Toxicité aiguë (dermique et respiratoire)	Toxicité aiguë [Vanadium]
Toxicité subaiguë	/	/	/
Toxicité subchronique	/	/	/
Toxicité chronique	Toxicité chronique (dermatose)	Toxicité chronique (respiratoire)	Toxicité chronique (respiratoire) [Vanadium]
Effets d'implantation	Effets d'implantation → Libération de TNF-α	Effets d'implantation → Croissance tissulaire, ostéointégration	Effets d'implantation → Adhérence et prolifération ostéoblastique [Titane]
Génotoxicité	Absence de mutagénicité	Absence de mutagénicité	Mutagénicité [Vanadium]
Carcinogénicité	Groupe 3 selon le CIRC (inclassable quant à sa cancérogénicité chez l'Homme)	Groupe 3 selon le CIRC (inclassable quant à sa cancérogénicité chez l'Homme)	Groupe 3 selon le CIRC (inclassable quant à sa cancérogénicité chez l'Homme) Groupe 2b selon le CIRC (l'agent est peut-être cancérogène pour l'Homme) :

			Dioxyde de titane ; pentoxyde de vanadium ; trioxyde de molybdène
--	--	--	---

Tableau 6 : Compilation des données de caractérisation biologique du polyéthylène haute densité, de la céramique et de l'alliage de titane.

En résumé, pour le PEHD, inclassable quant à sa cancérogénicité chez l'Homme, ce qui est notable par rapport à son utilisation dans la prothèse de hanche, est qu'il produit une réactivité intra cutanée ainsi qu'une toxicité chronique cutanée. De plus, ce dernier entraîne une libération de TNF- α .

Pour la céramique, inclassable quant à sa cancérogénicité chez l'Homme, ce qui est notable par rapport à son utilisation dans la prothèse de hanche, sont ses propriétés de sensibilisation cutanée et d'irritation ainsi que sa toxicité aigüe cutanée également. Néanmoins, elle permet une ostéointégration efficace.

Enfin, pour l'alliage de titane, inclassable quant à sa cancérogénicité chez l'Homme, ce qui est notable par rapport à son utilisation dans la prothèse de hanche, est la cytotoxicité hématopoïétique et ostéoblastique de l'aluminium et du vanadium. Également, cet alliage détient des propriétés de sensibilisation cutanée et d'irritation et de réactivité intracutanée. Le vanadium relargué par l'alliage présente, lui, une toxicité aigüe ainsi qu'une mutagénicité. Néanmoins, il permet une ostéointégration efficace. De ce fait, des relargables de l'alliage de titane sont considérés comme pouvant être cancérogènes chez l'Homme (classe 2b selon le CIRC). Aucun de ces relargables ne dépassent les doses admissibles et présentent donc une marge de sécurité favorable.

2. Gestion des risques

En résumé de la caractérisation biologique spécifique des risques identifiés dans l'analyse de risques, dans le cas de l'usure des composants en polyéthylène, l'utilisation de PEHD est une alternative par rapport à l'utilisation du PEBD. De plus, pour la céramique, le taux d'usure est extrêmement faible et le plus faible de tous les matériaux utilisés dans la prothèse.

Enfin, pour l'alliage de titane, le risque d'usure est inhérent. Néanmoins, bien connu des équipes, il est pris en compte et maîtrisé.

Pour les cas de fractures de la céramique, cette dernière de par sa composition apporte la preuve que ce matériau possède dans sa composition des éléments empêchant la propagation d'éventuelles fissures pouvant provoquer des fractures (nanoparticules d'oxyde de zirconium et cristaux).

Enfin dans le cas des infections de la prothèse de hanche, ce risque est tout d'abord limité par la stérilisation de chaque composant de la prothèse. De plus, des conseils dans la notice d'utilisation sont délivrés aux équipes chirurgicales afin de limiter le risque d'infection. Enfin, une antibioprophylaxie est mise en place à la suite de l'intervention chirurgicale.

Identification du danger	Estimation et évaluation des risques	Maîtrise des risques	Vérification de l'efficacité des moyens de maîtrise des risques	Acceptabilité des risques
Usure des composants de la PTH entraînant la libération de particules plastiques et/ou céramiques et/ou métalliques sur le site d'implantation et dans le sang du patient	Douleurs et lésions	Libération des particules en dessous de la limite admissible	Vérification des cas rapportés de matériovigilance et de suivi clinique post-commercialisation	Acceptable au regard de la balance bénéfice-risque
Usure des composants de la PTH entraînant la libération de particules plastiques et/ou céramiques et/ou métalliques sur le site d'implantation et dans le sang du patient	Réactions inflammatoires au site d'implantation	Libération des particules en dessous de la limite admissible	Vérification des cas rapportés de matériovigilance et de suivi clinique post-commercialisation	Acceptable au regard de la balance bénéfice-risque
Usure des composants de la PTH entraînant la libération de particules plastiques et/ou céramiques et/ou métalliques sur le site d'implantation et dans le sang du patient	Allergies	Libération des particules en dessous de la limite admissible	Vérification des cas rapportés de matériovigilance et de suivi clinique post-commercialisation	Acceptable au regard de la balance bénéfice-risque
Usure des composants	Ostéolyse	Libération des	Vérification des cas	Acceptable au

de la PTH entraînant la libération de particules plastiques et/ou céramiques et/ou métalliques sur le site d'implantation et dans le sang du patient	(destruction osseuse) Ostéopénies Ostéoporose Fractures péri-prothétiques	particules en dessous de la limite admissible	rapportés de matériovigilance et de suivi clinique post-commercialisation	regard de la balance bénéfice-risque
Usure des composants de la PTH entraînant la libération de particules plastiques et/ou céramiques et/ou métalliques sur le site d'implantation et dans le sang du patient	Descellement (diminution de la fixation de l'implant)	Libération des particules en dessous de la limite admissible	Vérification des cas rapportés de matériovigilance et de suivi clinique post-commercialisation	Acceptable au regard de la balance bénéfice-risque
Usure des composants de la PTH entraînant la libération de particules plastiques et/ou céramiques et/ou métalliques sur le site d'implantation et dans le sang du patient	Réintervention / reprise	Libération des particules en dessous de la limite admissible	Vérification des cas rapportés de matériovigilance et de suivi clinique post-commercialisation	Acceptable au regard de la balance bénéfice-risque
Fracture de la tête en céramique	Réintervention / reprise	Émission de recommandations auprès des chirurgiens via la notice d'utilisation afin de limiter le risque de fracture	Vérification des cas rapportés de matériovigilance et de suivi clinique post-commercialisation	Acceptable au regard de la balance bénéfice-risque
Infection de la PTH	Douleurs et lésions	Stérilisation Émission de recommandations auprès des chirurgiens via la notice d'utilisation afin de limiter le risque d'infection Antibiothérapie de prophylaxie	Analyses microbiologiques Vérification des cas rapportés de matériovigilance et de suivi clinique post-commercialisation	Acceptable au regard de la balance bénéfice-risque
Infection de la PTH	Réactions inflammatoires au site d'implantation	Stérilisation Émission de recommandations auprès des chirurgiens via la notice d'utilisation	Analyses microbiologiques Vérification des cas rapportés de matériovigilance et de suivi clinique	Acceptable au regard de la balance bénéfice-risque

		afin de limiter le risque d'infection Antibiothérapie de prophylaxie	post-commercialisation	
Infection de la PTH	Descellement (diminution de la fixation de l'implant)	Stérilisation Émission de recommandations auprès des chirurgiens via la notice d'utilisation afin de limiter le risque d'infection Antibiothérapie de prophylaxie	Analyses microbiologiques Vérification des cas rapportés de matériovigilance et de suivi clinique post-commercialisation	Acceptable au regard de la balance bénéfice-risque
Infection de la PTH	Réintervention / reprise	Stérilisation Émission de recommandations auprès des chirurgiens via la notice d'utilisation afin de limiter le risque d'infection Antibiothérapie de prophylaxie	Analyses microbiologiques Vérification des cas rapportés de matériovigilance et de suivi clinique post-commercialisation	Acceptable au regard de la balance bénéfice-risque

Tableau 7 : Compilation de l'analyse de gestion des risques biologiques liés aux prothèses de hanche.

Risque résiduel global

Après analyse de toutes les données de l'état de l'art et de la gestion des risques liés aux prothèses totales de hanche composées de PEHD, céramique et alliage de titane, nous pouvons statuer sur le fait que cette dernière, bien que non dépourvue de risques, s'avère présenter une balance bénéfice/risque favorable.

En effet, après caractérisations physico-chimique et biologique, les matériaux utilisés s'avèrent être tous les trois des **substances inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'Homme** selon le CIRC.

Bien que chacune des substances présente des risques inhérents, ces derniers sont connus et maîtrisés.

Le PEHD et la céramique sont des matériaux qui ne relarguent aucune substance. De ce fait, ces deux derniers matériaux ont une sécurité biologique chez l'Homme.

Pour ce qui est de l'alliage de titane, celui-ci relargue certaines substances potentiellement toxiques chez l'Homme, qui pour certaines sont classées cancérigènes selon le CIRC : le dioxyde de titane et le trioxyde de molybdène. De plus, le pentoxyde de vanadium est lui classé comme reprotoxique et mutagène. De ce fait, les calculs de marge de sécurité ont été calculés pour ces substances et ont confirmé que la balance bénéfice/risque était favorable.

On peut donc conclure que l'alliage de titane a également une sécurité biologique favorable.

Non dénués d'effets mais de par leur quantité relarguée faible dans l'organisme du patient, les composés de cet alliage ne présentent pas un risque plus élevé que le bénéfice qu'ils procurent au patient (mobilité dont la marche, indépendance physique, diminution des douleurs, etc.). De ce fait, l'**alliage de titane** est également jugé comme une substance **ayant une sécurité biologique favorable chez l'Homme**.

Le risque résiduel global obtenu pour une prothèse totale de hanche composée de PEHD, céramique et alliage de titane est donc moindre.

Enfin, il sera nécessaire de prendre en compte dans l'analyse biologique de la prothèse, les résidus de stérilisation (rayonnements ou oxyde d'éthylène) ainsi que la nature de l'emballage de chaque composant. Également, si des revêtements sont ajoutés sur la prothèse ou des ciments utilisés pour la fixation de celle-ci, il sera nécessaire de réaliser l'analyse biologique sur les substances potentiellement relargables par ces derniers.

3. Données post-marché

a. Vérification des actions de maîtrise

Afin de vérifier les actions de maîtrise mises en place dans la gestion des risques, il sera nécessaire de vérifier :

- que la libération de toute particule reste en dessous de la limite admissible par le **calcul des marges de sécurité**,
- que les **recommandations** émises auprès des chirurgiens via la notice soient comprises et correctement mises en place par **vérification des connaissances et compétences des équipes**, (ex. : manipulation, mise en place de l'antibioprophylaxie, etc.)
- que la stérilisation soit efficace par la mise en œuvre d'**essais microbiologiques**.

b. Identification des risques nouveaux

Aucune donnée n'est pour le moment disponible.

Tout risque nouveau identifié devra faire l'objet d'une procédure d'évaluation du risque biologique.

c. Veille scientifique relative à la toxicité et aux risques biologiques associés au dispositif médical

La veille scientifique se réalise de la manière suivante : de manière hebdomadaire ou mensuelle, en fonction de ce que les industriels ont prédéfini dans leur procédure de veille réglementaire et scientifique.

Plusieurs sites sont à consulter (liste non exhaustive) :

- Le site internet Légifrance, consultable au lien suivant : <https://www.legifrance.gouv.fr/>,
- Le site internet de l'ANSM, consultable au lien suivant : <https://ansm.sante.fr/>,

- Le site internet de la HAS, consultable au lien suivant : <https://www.has-sante.fr/>,
- Le site internet de la SOFCOT, consultable au lien suivant : <https://www.sofcot.fr/>,
- Google scholar et PubMed lorsque des articles concernant la biocompatibilité des prothèses de hanche ou la biocompatibilité des matériaux composant les prothèses de hanche sont publiés,
- Toute revue médicale lorsque des articles concernant la biocompatibilité des prothèses de hanche ou la biocompatibilité des matériaux composant les prothèses de hanche sont publiés,
- Toute autre source qui pourrait apporter des informations d'ordre scientifique quant aux prothèses de hanche et/ou matériaux les composant.

Conclusion

Les prothèses de hanche sont le sujet de nombreuses discussions aujourd'hui encore, tout comme de nombreux autres dispositifs médicaux. La mise en application du Règlement européen régissant les dispositifs médicaux, le MDR 2017:745, au 26 mai 2022, a rendu l'évaluation avant leur mise sur le marché plus complexe mais également plus complète et ce, dans l'unique but de sécuriser leur utilisation. C'est pour cela que l'évaluation biologique fait partie des éléments qui ont été éclaircis à travers ce texte réglementaire venant se substituer à la directive de 1993. Le concept de l'évaluation biologique a pour but d'apporter la preuve que chaque matériau composant le dispositif médical est compatible avec l'organisme et est dépourvu de toxicité. De ce fait, l'industriel réalisera l'évaluation physico-chimique du ou des matériau(x) puis sa ou ses caractérisations biologiques afin de conclure sur le risque résiduel du matériau quant à sa toxicité chez l'Homme. Dans le cas de prothèses totales de hanche composées de la cupule cotyloïdienne en polyéthylène haute densité, de la tête fémorale en céramique et de la tige fémorale en alliage de titane, les référentiels réglementaires qui serviront de référence à l'analyse de la biocompatibilité de chaque composant correspondent à la série de normes ISO 10993, la norme ISO 14971 et le MDR 2017:745. Ainsi, l'analyse de leur composition, leur description, leur fabrication ainsi que leur utilisation a pour but de replacer chaque composant dans son contexte. A l'aide de la matrice de biocompatibilité, il a été admis que la prothèse de hanche faisait partie de la catégorie des dispositifs implantables en contact avec les tissus et les os à long terme (supérieur à 30 jours). Une analyse des risques biologiques est fournie. Dans le cas de la prothèse, ces risques identifiés sont notamment l'usure des composants mais également les fractures et les infections. La caractérisation physico-chimique est ensuite réalisée à l'aide de fiches de données de sécurité principalement afin d'étayer chacune de leur composition et notamment de mettre en avant les relargables et extractibles. Ainsi, a eu lieu la caractérisation biologique pour chaque substance relarguée identifiée à l'étape précédente afin d'analyser les différents risques biologiques qu'elles sont susceptibles d'entraîner et le calcul des limites admissibles pour chacune d'entre elles. De ce fait, le polyéthylène haute densité et la céramique ne relarguent pas de composés contrairement à l'alliage de titane. Cependant, l'alliage de titane relargue des composés mais qui ne dépassent pas la limite admissible. La prothèse de hanche a de ce fait une sécurité biologique favorable.

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Articulation de la hanche vue en coupe - https://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Articulation_de_la_hanche_vue_en_coupe/1001393	17
Figure 2 : Radiographie d'une prothèse totale de hanche (PTH) - https://www.im2s.mc/prothese-de-hanche/	25
Figure 3 : Radiographie d'une prothèse partielle de hanche - http://www.dr-simian.fr/chirurgie/hanche-chirurgie/pih/	26
Figure 4 : Radiographie d'une prothèse de resurfaçage de hanche - https://www.im2s.mc/resurfacage-de-hanche/	26
Figure 5 : Cotyle en polyéthylène haute densité. ⁴⁰	61
Figure 6 : Tête fémorale en céramique - https://www.medicaexpo.fr/prod/aesculap/product-70641-1016947.html	62
Figure 7 : Tige fémorale en alliage de titane. ³⁹	62
Figure 8 : Thermogramme du polyéthylène - INRS - https://www.inrs.fr/publications/bdd/plastiques/polymere.html?refINRS=PLASTIQUES_poly_mere_13 . ³¹	63
Figure 9 : Formule linéaire de la synthèse du polyéthylène, INRS - https://www.inrs.fr/publications/bdd/plastiques/polymere.html?refINRS=PLASTIQUES_poly_mere_13 . ³¹	70
Figure 10 : Données écologiques de l'alliage de titane - Fiche de données de sécurité - Titanium Alloy Powder (2015), révisée - version 5 (2016). ³³	84
Figure 11 : Graphique représentant la cytotoxicité de la céramique (Al ₂ O ₃) et du polyéthylène haute densité (HDP) - Bone & Joint. (s. d.). Consulté le 25 octobre 2022, à l'adresse https://online.boneandjoint.org.uk/doi/abs/10.1302/0301-620X.81B3.081051 . ⁴¹	86
Figure 12 : Tableau représentant la concentration de titane, aluminium et vanadium dans le sang de patients porteurs d'une prothèse de hanche en alliage de titane TA6V4. - Fontugne, M. (2018, 29 janvier). Aspects biologiques et biomécaniques comparés des implants en alliage de titane de grade 5 (TA6V4) et de « titane commercialement pur » (Ti-Cp) : analyse systématique de la littérature. DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance. https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01784986 . ⁵¹	90

Figure 13 : Photographies des ostéoblastes après 24, 72 et 120 heures d'exposition au titane ou au vanadium au microscope électronique à balayage - Fontugne, M. (2018, 29 janvier). Aspects biologiques et biomécaniques comparés des implants en alliage de titane de grade 5 (TA6V) et de « titane commercialement pur » (Ti-Cp) : analyse systématique de la littérature. DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance. https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01784986 . ⁵¹	91
Figure 14 : Graphiques représentant l'usure de la céramique - BIOLOX delta Céramique. (s. d.). Consulté le 15 octobre 2022, à l'adresse https://docplayer.fr/21080909-Biolox-ceramique-de-quatrieme-generation-biolox-delta-ceramique-nano-composite-pour-l-orthopedie-informations-scientifiques-et-donnees-techniques.html . ³²	99
Figure 15 : Mécanismes de renforcement de la céramique - BIOLOX delta Céramique. (s. d.). Consulté le 15 octobre 2022, à l'adresse https://docplayer.fr/21080909-Biolox-ceramique-de-quatrieme-generation-biolox-delta-ceramique-nano-composite-pour-l-orthopedie-informations-scientifiques-et-donnees-techniques.html . ³²	102
Figure 16 : Représentation graphique de l'AET au regard des relargables - La Vague ; K. MANERLAX, L. TORTOLANO, N. YAGOUBI - Univ.Paris-Saclay, UFR de pharmacie, Lab. Matériaux et santé EA 401. ²⁵	111

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Récapitulatif des informations de sécurité, retraits et rappels de lots provenant de l'ANSM concernant les prothèses de hanche entre décembre 2020 et octobre 2022 - Informations de sécurité. (s. d.). ANSM. Consulté le 17 juillet 2022, à l'adresse https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/ . ¹⁶	34
Tableau 2 : Coûts liés aux prothèses de hanche pour l'année 2019 - Référentiel de coûts SSR 2019 Stats ATIH. (s. d.). ScanSanté. Consulté le 17 juillet 2022, à l'adresse https://www.scansante.fr/referentiel-de-couts-ssr-2019 . ¹⁷	37
Tableau 3 : Nombre d'infections au site opératoire après la pose d'une PTH en 2019 et 2020 - Banaei-Bouchareb, L. B.-B. (2021, décembre). Infections sur prothèse de hanche en chirurgie orthopédique. HAS (Haute Autorité de Santé). ²¹	43
Tableau 4 : Délai d'apparition des infections au site opératoire après la pose d'une PTH en 2019 et 2020 - Banaei-Bouchareb, L. B.-B. (2021, décembre). Infections sur prothèse de hanche en chirurgie orthopédique. HAS (Haute Autorité de Santé). ²¹	43
Tableau 5 : Analyse des risques biologiques liés aux prothèses de hanche.....	69
Tableau 6 : Compilation des données de caractérisation biologique du polyéthylène haute densité, de la céramique et de l'alliage de titane.	114
Tableau 7 : Compilation de l'analyse de gestion des risques biologiques liés aux prothèses de hanche.	117

BIBLIOGRAPHIE

1. Agents classés par les Monographies du CIRC, Volumes 1–132 - Monographies du CIRC sur l'Identification des Dangers Cancérigènes pour l'Homme. (s. d.). Consulté le 21 octobre 2022, à l'adresse <https://monographs.iarc.who.int/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ-2/>
2. Définitions CMR. (2013, 7 décembre). Substitution-cmr.fr. Consulté le 21 octobre 2022, à l'adresse <https://www.substitution-cmr.fr/index.php?id=10>
3. Législation - ECHA. (s. d.). Consulté le 21 octobre 2022, à l'adresse <https://echa.europa.eu/fr/legislation>
4. Cours Sémiologie de la hanche - Pr Alain Cantagrel et Pr Philippe Chiron - Institut Locomoteur des hôpitaux de Toulouse
5. Pathologies de la hanche – Symptômes. (2020, 5 mai). Dr Philippe Paillard. Consulté le 4 mars 2022, à l'adresse <https://www.chirurgie-orthopedique-paris.com/pathologies/symptomes-hanche/>
6. Tout savoir sur la fracture du col du fémur. (2018, 7 novembre). SOFCOT. Consulté le 27 mai 2022, à l'adresse <https://www.sofcot.fr/patients/actualites/tout-savoir-sur-la-fracture-du-col-du-femur>
7. HERNIGOU, P. (2018, juin). Les prothèses totales de hanche : Bull. Acad. Natle Méd., 2018, 202, nos 5-6, 1063-1070, séance du 12 juin 2018. Consulté le 3 septembre 2022, à l'adresse <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/06/P.1063-1070.pdf>
8. Drs Panayiotis Christofilopoulos, D. P. C., Drs Anne Lübbecke, D. A. L., Drs Robin Peter, D. R. P. & Pr Pierre Hoffmeyer, P. P. H. (2020). Le point sur la prothèse totale de hanche : 6 : 2454-8. Rev Med Suisse.
9. Informations concernant les prothèses de hanche. (s. d.). SOFCOT. Consulté le 6 octobre 2022, à l'adresse <https://www.sofcot.fr/sites/www.sofcot.fr/files/medias/documents/RePTH.pdf>
10. Johanna Saunier, J. S. (2021). Synthèse des matériaux polymères. Implications sur les dispositifs médicaux à base de polymères.
11. Cerasani, L. (2019, 23 juillet). Bien choisir une prothèse de hanche. Guides d'achat MedicalExpo. Consulté le 5 octobre 2022, à l'adresse <https://guide.medicaexpo.com/fr/bien-choisir-une-prothese-de-hanche/>

12. Bui, S. (2019, 22 mars). Armature titane et prothèse fixée. L'Information Dentaire. Consulté le 6 octobre 2022, à l'adresse <https://www.information-dentaire.fr/formations/armature-titane-et-prothese-fixee/>
13. Device Med (Année 6|Numéro 3|Mai/Juin 2013 | ISSN 1867-1373). (2013, mai). https://www.devicemed.fr/wp-content/uploads/archives/pdf/mai_juin2013.pdf
14. Dossier thématique - Surveillance des prothèses de hanche. (2020, 30 octobre). ANSM. Consulté le 15 décembre 2021, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/surveillance-des-protheses-de-hanche>
15. Code de la santé publique. (s. d.). Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006178666/#LEGISCTA000006178666
16. Informations de sécurité. (s. d.). ANSM. Consulté le 17 juillet 2022, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/>
17. Référentiel de coûts SSR 2019 | Stats ATIH. (s. d.). ScanSanté. Consulté le 17 juillet 2022, à l'adresse <https://www.scansante.fr/referentiel-de-couts-ssr-2019>
18. Hanche Techniques de Prothèse – Chirurgie-toulouse.fr. (2017, 30 avril). Consulté le 3 octobre 2022, à l'adresse <https://chirurgie-toulouse.fr/category/hanche/hanche-techniques-de-prothese/>
19. IFU FH Orthopaedics - Composants acétabulaires. (s. d.). FH Orthopaedics. Consulté le 15 octobre 2022, à l'adresse https://www.fhortho.com/wp-content/uploads/2020/11/HIP_N_GO_ESOP_ATLAS_EMNI_1014_024_ind_D_2020_02.pdf
20. Les complications possibles - Prothèse totale de la hanche. (2022, 19 avril). HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève. Consulté le 25 août 2022, à l'adresse <https://www.hug.ch/chirurgie-orthopedique-traumatologie-appareil/prothese-hanche-complications-possibles>
21. Banaei-Bouchareb, L. B.-B. (2021, décembre). Infections sur prothèse de hanche en chirurgie orthopédique. HAS (Haute Autorité de Santé).
22. Journal Officiel de l'Union Européenne. 5 avril 2017. RÈGLEMENT (UE) 2017:745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL.
23. Cobaz. (s. d.). Cobaz Afnor. Consulté le 7 octobre 2022, à l'adresse <https://cobaz.afnor.org/connexion>
24. Najet Yagoubi, N.Y., Évaluation de la sécurité biologique des dispositifs médicaux – Normes ISO 10993, Faculté de pharmacie de l'Université Paris-Saclay, Paris, 2022.

25. Katia MANERLAX, Lionel TORTOLANO & Najet YAGOUBI - KM, LT, NY. (2020). Apport de la caractérisation physico-chimique des matériaux constitutifs des dispositifs médicaux pour une rationalisation de leur évaluation biologique. La Vague, n°65, pp. 26-30. <https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2020/04/validation-nettoyage-combinaison-products-la-vague-65-a3P.pdf>
26. Juliette Vergnaud, J. V. (2021). Interactions biomatériaux - tissus vivants. Dans Partie 1. Institut Galien Paris-Saclay 2021-2022.
27. Lionel Tortolano, L.T., Évaluation des dispositifs médicaux, Faculté de pharmacie de l'Université Paris-Saclay, Paris, 2022.
28. Sportho. (2020, 14 mai). Quels sont les différents types de prothèse de la hanche ? Consulté le 17 janvier 2022, à l'adresse <https://sportho.fr/faq/quels-sont-les-differents-types-de-prothese-de-la-hanche/>
29. Biocompatibility test matrix, NAMSA - <https://namsa.com/resource/biocompatibility-matrix/>
30. GMED. (2021, octobre). ÉVALUATION BIOLOGIQUE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX SELON LA NORME ISO 10993-1 (720 RDM 0801-47 rev 2). https://inegmed.com/wp-content/uploads/2021/09/Guide_GMED-Evaluation_biologique_DM_Norme_ISO10993-1-4.pdf
31. Polyéthylène (PE) - Base de données Plastiques, risque et analyse thermique - INRS. (s. d.). INRS. Consulté le 17 août 2022, à l'adresse https://www.inrs.fr/publications/bdd/plastiques/polymere.html?refINRS=PLASTIQUES_poly_mere_13§ion=caracteristiques
32. BIOLOX delta Céramique. (s. d.). Consulté le 15 octobre 2022, à l'adresse <https://docplayer.fr/21080909-Biolox-ceramique-de-quatrieme-generation-biolox-delta-ceramique-nano-composite-pour-l-orthopedie-informations-scientifiques-et-donnees-techniques.html>
33. Fiche de données de sécurité - Titanium Alloy Powder (2015), révisée - version 5 (2016).
34. Polyethylene. (2021, 11 octobre). Merck. Consulté le 17 août 2022, à l'adresse https://www.sigmaaldrich.com/NL/en/search/9002-88-4?focus=products&page=1&perpage=30&sort=relevance&term=9002-88-4&type=cas_number
35. Fiche complète pour Oxyde d'aluminium - CNESST. (s. d.). Consulté le 23 octobre 2022, à l'adresse https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=836

36. Fiche complète pour Dioxyde de zirconium - CNESST. (s. d.). Consulté le 23 octobre 2022, à l'adresse https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=86942
37. Fiche de données de sécurité - GC CERASMART (03.08.2018), version 1.
38. Stainless France. (2022, 16 février). TA6V - TiAl6V4 - 3.7165, Grade 5 - Alliage de titane. Consulté le 17 août 2022, à l'adresse <https://www.stainless.eu/produits/titane-et-alliage-de-titane/tial6v4-3-7165/>
39. Isocer® - Prothèse de tête fémorale by Aesculap® | MedicalExpo. (s. d.). Consulté le 15 octobre 2022, à l'adresse <https://www.medicaexpo.fr/prod/aesculap/product-70641-1016947.html>
40. Native - Prothèse cotyloïdienne cimentée by Medacta | MedicalExpo. (s. d.). Consulté le 15 octobre 2022, à l'adresse <https://www.medicaexpo.fr/prod/medacta/product-94141-606483.html>
41. Bone & Joint. (s. d.). Consulté le 25 octobre 2022, à l'adresse <https://online.boneandjoint.org.uk/doi/abs/10.1302/0301-620X.81B3.0810516>
42. IFU FH Orthopaedics - Gamme prothèse totale de hanche. (2018, septembre). FH Orthopaedics. Consulté le 15 octobre 2022, à l'adresse https://ifu.signatureortho.com.au/ifu/111-142-002_Hip%20Systems%20IFU_Francais_Q.pdf
43. IFU - Tige de reprise CORAIL® : tige de reprise à revêtement HA pour prothèse. (s. d.). DePuy Synthes. Consulté le 15 octobre 2022, à l'adresse <http://synthes.vo.llnwd.net/o16/LLNWMB8/INT%20Mobile/Synthes%20International/MSY-EOS/IFU-W90914.pdf>
44. IFU - HIP system. Gruppo BIOIMPIANTI. Consulté le 15 octobre 2022.
45. Les prothèses de hanche | AFMPS. (2022, août 17). AFMPS. Consulté le 19 août 2022, à l'adresse https://www.afmps.be/fr/public_information/dispositifs_medicaux/protheses_de_hanche
46. Aubert & Duval. (s. d.). TA6V. Aubert & Duval Français. Consulté le 17 août 2022, à l'adresse <https://www.aubertduval.com/fr/nuance/754/>
47. List of Classifications – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. (s. d.). Consulté le 21 octobre 2022, à l'adresse <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>
48. Fiche complète pour Polyéthylène - CNESST. (s. d.). Consulté le 25 octobre 2022, à l'adresse https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=11932

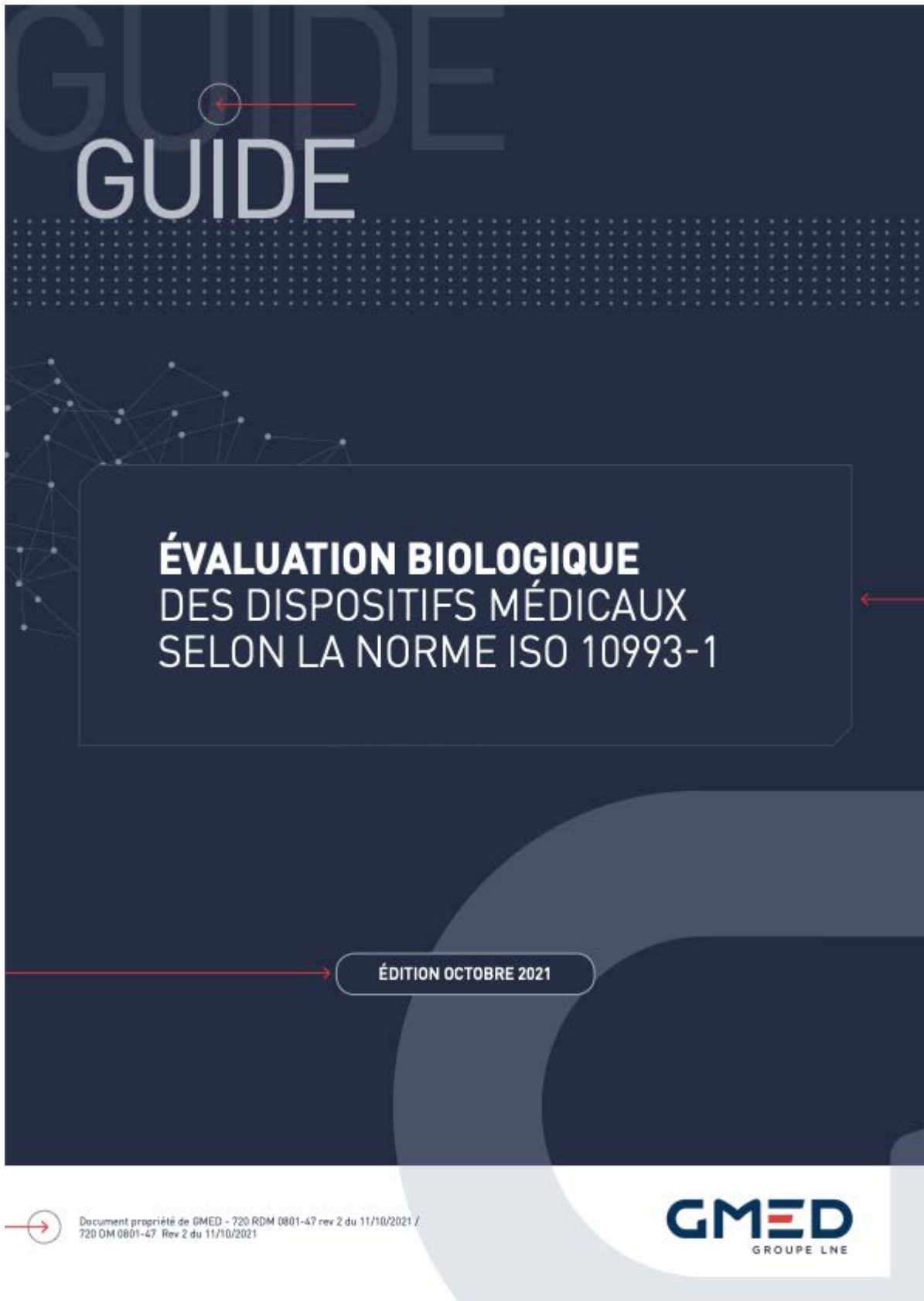
49. T. V. Thamaraiselvi. (2004). Biological Evaluation of Bioceramic Materials - A Review. Trends Biomater. Artif. Organs ; , Vol 18 (1), pp 9-17. <http://www.sbaoi.org/>
50. Ben Boulaïd, M. B. B. (s. d.). Caractérisation et biocompatibilité des matériaux utilisés pour les plaques fémorales en vue de proposition d'un nouveau modèle expérimental et numérique [Thèse de doctorat]. Université de Batna 2.
51. Fontugne, M. (2018, 29 janvier). Aspects biologiques et biomécaniques comparés des implants titane de grade 5 (TA6V4) et de « titane commercialement pur » (Ti-Cp) : analyse systématique de la littérature. DUMAS - Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01784986>
52. Dioxyde de titane. (2022, 21 juillet). Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Consulté le 20 octobre 2022, à l'adresse <https://www.anses.fr/fr/content/dioxyde-de-titane>
53. Fiche de données de sécurité - Dioxyde de titane. (2020, 15 décembre). ThermoFisher. Consulté le 23 octobre 2022, à l'adresse https://www.fishersci.fr/chemicalProductData_uk/wercs?itemCode=10122392&lang=FR
54. PRC – CNRS. (2022, 20 octobre). La liste des substances CMR. Consulté le 20 octobre 2022, à l'adresse <https://www.prc.cnrs.fr/outils/la-liste-des-substances-cmr/>
55. Les composés du chrome hexavalent. (2010, octobre). ANSES. Consulté le 20 octobre 2022, à l'adresse <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP-Ra-chrome.pdf>
56. Fiche complète pour Vanadium, pentoxyde de - CNESST. (s. d.). Consulté le 20 octobre 2022, à l'adresse https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=4531
57. Fiche complète pour Anhydride molybdique - CNESST. (s. d.). Consulté le 20 octobre 2022, à l'adresse https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=487892
58. Clément Laborie, C. L. (s. d.). Étude prospective randomisée de l'usure d'un polyéthylène hautement réticulé dopé à la vitamine E versus usure d'un polyéthylène hautement réticulé dans la prothèse totale de hanche à double mobilité par analyse stéréo-radiographique à 3 ans de recul [Thèse de doctorat]. Université de Caen.
59. Norme NF EN ISO 10993-17 (août 2019) : Évaluation biologique des dispositifs médicaux - Établissement des limites admissibles des relargables. COBAZ. Consulté le 26 octobre 2022.
60. (2011). Analysis of the Cramer classification scheme for oral systemic toxicity implications for its implementation in Toxtree. European Commission <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC66022>

61. Registration Dossier - ECHA. (s. d.). Consulté le 27 octobre 2022, à l'adresse <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/15572/7/6/1>
62. Proposition d'un repère toxicologique pour l'oxyde de titane nanométrique pour des expositions environnementales par voie respiratoire ou orale : Rapport d'étude N° DRC-16-157027-10246A. (2016, 4 novembre). INERIS.
63. Choix de valeur toxicologique de référence - Chrome et composés tri- et hexavalents. (2019, 19 décembre). INERIS.
64. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques - Vanadium et ses composés. (2012, 23 mars). INERIS.
65. Molybdenum Trioxide and Molybdic Acid : Human health tier II assessment. (2013, 22 novembre). IMAP.

ANNEXES

Annexe I : Évaluation biologique des dispositifs médicaux selon la norme 10993-1 - GMED

Annexe II : Biocompatibility Test Matrix - NAMSA



SOMMAIRE

A	INTRODUCTION	3
B	DÉFINITIONS	4
C	MÉTHODOLOGIE PROPOSÉE	5
1	Étape 1 - Identification des normes et référentiels appliqués pour le dispositif médical en termes d'évaluation biologique	5
2	Étape 2 - Composition, description, fabrication et utilisation du dispositif médical	5
3	Étape 3 - Catégorisation du dispositif médical : nature et durée de contact	6
4	Étape 4 - Identification des potentiels risques biologiques du dispositif médical / phénomènes dangereux biologiques	7
5	Étape 5 - Informations physiques et chimiques pour l'analyse du risque biologique / caractérisation du dispositif médical	7
6	Étape 6 - Analyse de l'écart et choix des paramètres biologiques pour l'évaluation	9
7	Étape 7 - Analyse globale des résultats	10
D	RÉÉVALUATION DU DOSSIER D'ÉVALUATION BIOLOGIQUE	11



→ B DÉFINITIONS

Afin d'harmoniser l'interprétation faite dans ce guide, les définitions suivantes sont indiquées ci-après :

Dégradation	Décomposition d'un matériau ou du dispositif au cours du temps.
Corrosion	Attaque de matériaux métalliques par des réactions chimiques ou électrochimiques.
Produit de dégradation	Particule ou composé chimique issu de la rupture chimique du matériau d'origine.
Relargable	Substance qui est libérée d'un dispositif médical ou d'un matériau durant son utilisation clinique.
Extractible	Substance libérée par un dispositif médical ou un matériau constitutif lorsque le DM ou le matériau est extrait en utilisant des solvants et des conditions d'extraction en laboratoire.

L'attention du fabricant est attirée sur les définitions fournies dans les sections dédiées dans les normes applicables de la série ISO 10993, conduisant à des significations supplémentaires et à des précisions facilitant la compréhension des normes et de leur interprétation.



→ C MÉTHODOLOGIE PROPOSÉE

À des fins d'évaluation par GMED, le fabricant doit documenter toutes les étapes mentionnées ci-dessous, sachant que l'ensemble des données utilisées étayant la démonstration est à transmettre, que ces données soient bibliographiques, issues de l'expérience ou générées par des essais, et quel que soit le type d'essai (physique, chimique ou biologique).

À noter que chaque étape décrite ci-dessous correspond à chaque section du rapport d'évaluation biologique GMED.

1 → Étape 1 - Identification des normes et référentiels appliqués pour le dispositif médical relatifs à l'évaluation biologique

- Normes et référentiels appliqués pour le dispositif médical en termes d'évaluation biologique ;
- Dans le cas où il existe des normes spécifiques à certains types de dispositifs médicaux (exemple : ISO 7405 – Médecine bucco-dentaire - Évaluation de la biocompatibilité des dispositifs médicaux utilisés en médecine bucco-dentaire), il est recommandé d'utiliser la norme la plus spécifique, ou celle dont le niveau d'exigence est le plus élevé.

2 → Étape 2 - Composition, description, fabrication et utilisation du dispositif médical

Composition du dispositif médical :

- Identification des matériaux de construction du dispositif médical (c'est-à-dire tous les matériaux en contact direct ou indirect avec le corps humain) ;
- Information sur la formulation de chaque composant (qualitative et quantitative) :
 - Nom chimique, numéro CAS le cas échéant ;
 - Proportion / quantité / pourcentage en masse de chaque matériau présent dans le dispositif médical ;
 - Fonction de chaque composant chimique dans le dispositif médical.

Description du dispositif : Les caractéristiques du produit fini sont à décrire, tenant compte des effets physiques s'ils influent sur la biocompatibilité (se reporter à l'ISO/TR 10993-19 pour plus d'informations). Selon le dispositif médical considéré et la démonstration à réaliser, des informations sur les aspects suivants sont à fournir :

- **Porosité :**
 - Classique ;
 - Connectivité ;
 - Echafaudage (scaffold).
- **Morphologie :**
 - Cristallinité ;
 - Amorphe ;
 - Couches multiples ;
 - Surfaces souples / dures.
- **Energie/charge de surface :**
 - Hydrophobe ;
 - Hydrophile ;
 - Adsorption de protéine ;
 - Répulsion de protéine.
- **Résistance à l'abrasion :**
 - Stabilité de la surface traitée ;
 - Friction de surface.
- **Topographie :**
 - Cartographie chimique de la surface ;
 - Rugosité (lisse, grêlée, rainurée, irrégulière, texturée).
- **Particules :**
 - Taille ;
 - Distribution de taille ;
 - Architecture 3D.
- **Architecture et forme**
- **Grossissement :**
 - Absorption d'eau ;
 - Absorption de solvant ;
 - Changement d'architecture ;
 - Craquelure de surface ;
 - Augmentation de poids.



Le cas échéant, en lien avec les propriétés physiques intrinsèques au dispositif médical, le fabricant est invité à définir l'effet biologique attendu et revendiqué, telle qu'une réponse tissulaire attendue ou une réponse attendue d'un hôte, appropriée dans une application spécifique, tels que l'attachement ou la répulsion ou la prolifération cellulaire ou encore l'interaction bactérienne et/ou protéinique...

Par exemple, un implant orthopédique peut encourager une croissance tissulaire, ou un implant cardiaque favoriser l'adhérence de certaines bactéries ou protéines.

Fabrication du dispositif médical :

- Liste des étapes de réalisation du dispositif médical et lieu(x) de réalisation correspondants ;
- Adjuvants de fabrication utilisés, contaminants et résidus de processus prévus ;
- Matériaux d'emballage qui entrent en contact direct ou indirect avec le dispositif médical ;
- Impuretés connues ou suspectées, le cas échéant ;
- Méthode de stérilisation utilisée, incluant le cas échéant le nombre de stérilisations revendiqué.

Utilisation :

- Utilisation prévue du dispositif médical, performance clinique revendiquée ;
- Durée de vie revendiquée ;
- Durée de péremption ;
- Conditions de stockage.



Document propriété de GMED - 720 RDM 0801-47 rev 2 du 11/10/2021 /
720 DM 0801-47 Rev 2 du 11/10/2021

3 → Étape 3 - Catégorisation du dispositif médical : nature et durée de contact

Nature du contact avec le corps humain :

- **Dispositifs sans contact** : aucun contact ni direct ni indirect avec le corps ;
- **Dispositifs au contact d'une surface** : peau / muqueuses / surfaces lésées ou endommagées ;
- **Dispositifs communiquant avec l'extérieur** : de façon indirecte avec le circuit sanguin / tissus, os, dentine / circulation sanguine ;
- **Dispositifs implantables** : os, tissu / sang.

Durée de contact avec le corps humain :

- **Exposition limitée (A)** : dispositifs dont la somme cumulée de durée de contact unique, multiple ou répété est inférieure à 24 heures ;
- **Exposition limitée (A) avec contact transitoire** : dispositifs en contact sur une durée très brève avec le corps humain ;
- **Exposition prolongée (B)** : dispositifs dont la somme cumulée de durée de contact unique, multiple ou répété à long terme est susceptible de dépasser 24 heures, tout en restant inférieure à 30 jours ;
- **Contact permanent (C)** : dispositifs dont la somme cumulée de durée de contact unique, multiple ou répété à long terme dépasse 30 jours.

Contact unique : un même dispositif utilisé seul ou plusieurs de ces mêmes dispositifs utilisés pendant un temps de contact unique et non interrompu.

Contact multiple : un dispositif devant être changé à plusieurs reprises en fin de vie, dont les temps de contact de son utilisation s'additionnent.

Contact répété : un dispositif utilisé de façon interrompue et pendant différents temps de contact qui s'additionnent.

4 → Étape 4 - Identification des potentiels risques biologiques du dispositif médical / phénomènes dangereux biologiques

Sur la base de la composition du dispositif médical, de son utilisation et de sa catégorisation, le fabricant est invité à définir les paramètres à évaluer lors de l'appréciation du risque biologique (voir l'Annexe A informative de la norme ISO 10993-1 en vigueur ou autres risques spécifiques à certains types de dispositifs médicaux, tels que le potentiel de dégradation ou la toxicocinétique par exemple).

5 → Étape 5 - Informations physiques et chimiques pour l'analyse du risque biologique / caractérisation du dispositif médical

La collecte ou la génération d'informations physiques et chimiques sur le dispositif médical ou le composant est une étape préliminaire essentielle du processus d'évaluation biologique. Il convient de disposer de données toxicologiques suffisantes qualitatives et quantitatives, pour l'appréciation du risque biologique.

Le processus de caractérisation chimique doit précéder toute réalisation d'essai biologique.

Le processus de caractérisation chimique est à conduire selon la norme ISO 10993-18, version en vigueur, sur la base de données provenant de plusieurs sources (littérature, documentation fournisseurs, bases de données chimiques...), données complétées ou non par des essais portant sur la composition du dispositif médical ou de ses matériaux constitutifs.

Ceci a pour but de conduire l'évaluation des risques toxicologiques au moyen de seuils toxicologiques appropriés et ainsi déterminer la nécessité ou non de conduire des essais biologiques supplémentaires (voir l'Annexe B de la norme ISO 10993-1, normes ISO 10993-17 et ISO 10993-18).

La collecte ou génération d'informations de caractérisation chimique doit déterminer au minimum :

- Les composants chimiques du dispositif médical et les éventuels additifs et auxiliaires résiduels de fabrication en cohérence avec les données décrites en étape 2 ;
- La présence et la nature de produits chimiques relatables du dispositif médical dans les conditions d'utilisation clinique ;
- L'estimation du potentiel du dispositif médical ou de ses matériaux constitutifs à libérer des substances chimiques dans les conditions d'utilisation clinique (produits extractibles) ;
- Les combinaisons/interactions possibles entre les différents composés chimiques ;
- Le dosage/proportion/quantité/pourcentage en masse de chaque composé chimique identifié ;
- Les données chimiques suffisantes (quantitatives et qualitatives) pour servir de base à une évaluation des risques toxicologiques (voir questions posées en Figure 1 de la norme ISO 10993-1).

La caractérisation doit identifier la présence potentielle de produits de dégradation et leur nature. La caractérisation se fait selon la norme ISO 10993-9, puis les normes ISO 10993-13, 10993-14 et 10993-15, versions en vigueur. Le cas échéant, cette caractérisation s'applique aux différentes étapes du cycle de vie du dispositif.

Pour les dispositifs subissant une modification (par exemple polymérisation) in situ et/ou absorbables, le produit testé doit être représentatif du dispositif dans sa forme finale. Par ailleurs, il est recommandé que la biocompatibilité soit évaluée également à différentes étapes de la modification et/ou dégradation pour s'assurer que les produits initiaux, intermédiaires et de dégradation finale sont évalués.

À noter que la caractérisation chimique n'est généralement pas le seul aspect à prendre en compte pour identifier tous les risques du dispositif dans sa forme finale, car cette caractérisation ne prend pas en compte les particularités du dispositif médical final, en particulier les propriétés de surface.



Processus de caractérisation chimique et collecte des données :

Il est recommandé d'établir un protocole de caractérisation chimique donnant lieu à un protocole d'identification, de sélection, de collecte et de revue de toutes les données/études existantes pour caractériser le dispositif médical de façon approfondie, et si nécessaire, à la réalisation d'essais de caractérisation chimique selon la norme ISO 10993-18.

- Recherche bibliographique à mener selon les résultats obtenus à l'étape précédente, en tenant compte de la classification du dispositif médical (nature et durée de contact) ;
- Utilisation des données historiques présentes chez le fabricant, le cas échéant ;
- Pour les produits chimiques relargables ayant des données toxicologiques connues, vérification des marges de sécurité adéquates ;
- Si plusieurs produits chimiques relargables, synergie potentielle à évaluer ;
- Evaluation du rapport temps de relargage/quantité de produits relargués ;
- Le cas échéant, utilisation de la norme ISO 10993-17 pour l'évaluation des risques toxicologiques en lien avec les seuils toxicologiques et le calcul des marges de sécurité acceptables ;
- Mêmes considérations pour les produits de dégradation : données toxicologiques existantes, temps de dégradation, etc.
- Si nécessaire, la réalisation d'essais de caractérisation chimique selon la norme ISO 10993-18 doit faire l'objet d'un protocole décrivant la méthodologie des essais pertinents et donner lieu au rapport d'essais associé ;
- La compétence du laboratoire d'essais, la représentativité des échantillons, les conditions opératoires, les seuils d'évaluation analytiques sont à documenter en plus des résultats obtenus ;
- Conclusion justifiée, basée sur l'état de l'art et les données analysées ;
- Rapport daté et signé par les examinateurs compétents, accompagné des articles utilisés.

Recommandations pour la recherche bibliographique :

- Il est recommandé d'établir un protocole d'identification, de sélection, de collecte et de revue de toutes les données/études existantes ;
- Il convient que les objectifs de la revue de la littérature scientifique soient clairement définis ;
- Il est recommandé que les critères de sélection et/ou d'exclusion des données soient définis d'après un raisonnement adapté ;
- Il est recommandé que la revue de la littérature évalue clairement la qualité des documents et la mesure selon laquelle la littérature se rapporte aux traits et caractéristiques spécifiques du matériau ou dispositif en question, notamment :
 - Pertinence des animaux expérimentaux utilisés dans les études choisies pour l'évaluation biologique du dispositif considéré ;
 - Conditions d'utilisation du matériau ou dispositif dans les documents choisis et l'emploi prévu du dispositif médical considéré.
- Conclusion justifiée, basée sur l'état de l'art et les données analysées ;
- Rapport daté et signé par les examinateurs compétents, accompagné des articles utilisés.



6 → Étape 6 - Analyse de l'écart et choix des paramètres biologiques pour l'évaluation

- En lien avec les étapes 4 et 5, évaluation des informations disponibles et comparaison aux données nécessaires à l'évaluation de la sécurité biologique du dispositif médical (voir l'article 4 et les annexes informatives A et C de la norme ISO 10993-1) afin d'identifier les options pouvant combler les lacunes.

Il est rappelé que l'impact des propriétés de surface ne peut être évalué qu'en plaçant le dispositif au contact des cellules/tissus.

Justification sur la nécessité de réaliser ou non des essais complémentaires :

- Les données issues des étapes précédentes, et le cas échéant les données issues de l'historique du fabricant, sont-elles suffisantes pour répondre à tous les risques potentiels identifiés à l'étape 4 ?

- **Oui** : passage à l'**Étape 7** ;

- **Non** : continuer avec le **Programme d'essai biologique**.

- Pour conclure qu'il n'y a pas besoin d'essai biologique supplémentaire, le fabricant doit justifier que pour chaque matériau : le type et la durée de contact avec le tissu considéré, la forme physique, la formulation, la fabrication, les interactions entre les composants, la durée de vie revendiquée, la durée de péremption et les conditions de stockage sont identiques aux données issues de la littérature, et de son historique, le cas échéant, et que l'ensemble des phénomènes dangereux biologiques identifiés sont adressés et les risques sont considérés acceptables. Dans les cas où il y aurait des différences ou des lacunes restantes, il serait nécessaire de les analyser et de les justifier.

Programme d'essai biologique :

- Détermination d'un programme d'essais biologiques supplémentaires à réaliser, afin de répondre aux risques potentiels ne pouvant être maîtrisés par les données bibliographiques ou les informations physiques et chimiques et toxicologiques obtenues;
- Pour chaque essai défini dans le programme d'essais, les informations suivantes sont à documenter dans un rapport : la description méthodologie d'essai, le référentiel appliqué, la compétence du laboratoire d'essais, la représentativité des échantillons, les conditions opératoires, les résultats obtenus. La pertinence des essais est à démontrer.

Pour les essais in vivo de dispositifs médicaux fabriqués in situ (par exemple lors d'une polymérisation) ou de matériaux absorbables, l'évaluation et/ou les essais réalisé(e)s doivent prendre en compte la cinétique de polymérisation et de dégradation tout au long du cycle de vie du dispositif. Il est attendu de démontrer comment les matériaux du dispositif se dégradent dans le temps et d'en analyser le risque biologique, jusqu'à ce que les matériaux absorbables et/ou produits de dégradation ne soient plus présents au niveau du corps humain (par exemple un substitut osseux bio-résorbable) ou le cas échéant retirés du corps humain (par exemple, un gel ophtalmique injecté dans la cavité oculaire puis retiré après chirurgie). De façon alternative, il peut être acceptable de transmettre une justification incluant une estimation du pourcentage de matériaux absorbables restant dans les tissus, et de confirmer qu'une réponse biologique stable est atteinte.



7 → Étape 7 - Analyse globale des résultats

Compilation et analyse de l'ensemble des données décrites et/ou résultats obtenus dans les étapes précédentes

- Une conclusion sur l'acceptabilité de chaque risque biologique identifié afin de confirmer la sécurité biologique de son dispositif médical est à transmettre ;
- La conclusion peut être basée sur les données suivantes :
 - L'historique détenu par le fabricant, le cas échéant ;
 - Les données bibliographiques ;
 - Les résultats des essais biologiques.

Gestion des risques :

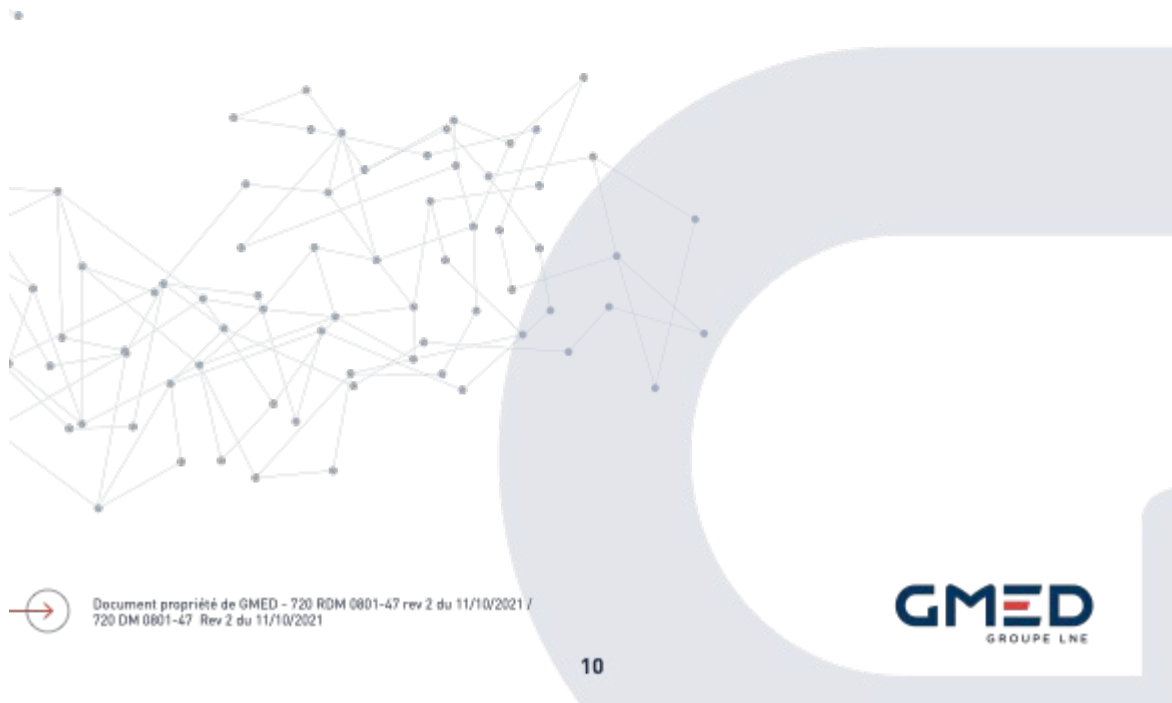
- Finalisation du dossier de gestion des risques : Évaluation globale réalisée, permettant de démontrer une maîtrise de tous les risques potentiels à un niveau acceptable et d'obtenir un bénéfice probable pour la santé par rapport aux risques probables de blessure ou maladie provenant de l'emploi du dispositif prévu par le fabricant ;
- Il est attendu du fabricant un renvoi vers son dossier de gestion des risques, permettant la localisation de l'analyse des risques biologiques et leur maîtrise.

Données post-marché :

Il est rappelé au fabricant que malgré la réalisation d'une évaluation biologique conforme à la norme, pouvant inclure la réalisation d'essais biologiques, cette évaluation n'est pas une assurance contre l'apparition d'événements indésirables. À ce titre, le suivi des réactions négatives ou événements chez l'homme est nécessaire afin de :

- Vérifier les actions de maîtrise ;
- Identifier les risques nouveaux, le cas échéant ;
- Mettre à jour la veille scientifique relative à la toxicité et aux risques biologiques associés au dispositif médical.

Il sera vérifié au niveau du dossier de gestion des risques, les dispositions du fabricant en termes de recueil, d'analyse et d'évaluation des informations production et post production, spécifiques à l'évaluation biologique.



→ D RÉÉVALUATION DU DOSSIER D'ÉVALUATION BIOLOGIQUE

Le dossier d'évaluation biologique doit être réévalué en cas de modification(s) suivante(s) :

- Tout changement dans les matériaux utilisés (composants et/ou adjuvants) lors de la fabrication du produit (source ou spécification) ;
- Tout changement de configuration physique du dispositif médical final (par exemple taille, géométrie, propriétés de surface) ;
- Tout changement de la composition, de la fabrication, de l'emballage primaire ou de stérilisation du produit ;
- Tout changement dans les instructions du fabricant ou dans les attentes en ce qui concerne l'entreposage, par exemple des modifications de la durée de stockage et/ou de transport ;
- Tout changement de l'utilisation prévue du produit ;
- Tout signe d'effet défavorable possible lors de l'usage du produit sur l'homme : données de surveillance après commercialisation.





→ SIÈGE SOCIAL

GMED SAS
1 rue Gaston Boissier
75015 PARIS - FRANCE
+33 (0)1 40 43 37 00
info@lne-gmed.com

→ BUREAU RÉGIONAL

GMED SAS
19 D rue de la Télématique
42000 SAINT-ETIENNE - FRANCE
+33 (0)4 77 10 11 11

→ FILIALE NORD-AMÉRICAINNE

GMED NORTH AMERICA, INC
6550 Rock Spring Drive - Suite # 280
BETHESDA, MD 20817 - USA
+1 (301) 495 0477
gmedna@lne-gmed.com

© molatdesign



Annexe II : Biocompatibility Test Matrix - NAMSA

Biocompatibility Test Matrix

Specific safety evaluation programs follow International Organization for Standardization (ISO) 10993 standards and Food and Drug Administration (FDA) guidance. The matrix is based on ISO 10993-1 Evaluation and Testing within a risk management process 2018 edition, as well as the FDA Guidance released September 2016. While the matrix has been developed as a guideline for biocompatibility evaluation, it is essential that each device be evaluated based on its own unique characteristics.

Medical Device Categorization			Endpoints of Biological Evaluation																
Nature of Body Contact		Contact Duration	Physical and / or Chemical Information	Cytotoxicity	Sensitization	Irritation or Intracutaneous Reactivity	Material Mediated Pyrogenicity ^a	Acute Systemic Toxicity ^a	Subacute Toxicity ^b	Subchronic Toxicity ^b	Chronic Toxicity ^b	Implantation Effects ^{b, c}	Hemocompatibility	Genotoxicity ^d	Carcinogenicity ^d	Reproductive / Developmental Toxicity ^{e, f}	Degradation ^f		
Category	Contact	A = Limited (≤24 Hours) B = Prolonged (>24 Hours - 30 Days) C = Long Term (>30 Days)																	
Surface Medical Device	Intact Skin	A	X ^a	E	E	E													
		B	X	E	E	E													
		C	X	E	E	E													
	Mucosal Membrane	A	X	E	E	E													
		B	X	E	E	E	O	E	E				E						
		C	X	E	E	E	O	E	E	E	E	E	E		E				
	Breached or Compromised Surfaces	A	X	E	E	E	E	E											
		B	X	E	E	E	E	E	E				E						
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			
Externally Communicating Medical Device	Blood Path, Indirect	A	X	E	E	E	E	E						E					
		B	X	E	E	E	E	E	E				E						
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E			
	Tissue / Bone /Dentin ^g	A	X	E	E	E	E	E											
		B	X	E	E	E	E	E	E				E		E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			
	Circulating Blood	A	X	E	E	E	E	E						E	E				
		B	X	E	E	E	E	E	E				E	E	E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E			
Implant Devices	Tissue / Bone ^g	A	X	E	E	E	E	E											
		B	X	E	E	E	E	E				E		E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E			
	Blood	A	X	E	E	E	E	E					E	E	E				
		B	X	E	E	E	E	E	E				E	E	E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E			

X = Endpoint per ISO 10993-1
 O = Endpoint per FDA
 E = Endpoint per ISO 10993-1 and FDA
 Please see additional Notes on backside.

North American Science Associates, Inc. © 2019. | doc-id: [T2.005.00].

www.namsa.com

NAMSA

NAMSA

Biocompatibility Test Matrix

Consulting
 Testing
 Clinical

Biocompatibility Test Matrix

Note^a – Refer to ISO 10993-11, Annex F.

Note^b – Information obtained from comprehensive implantation assessments that include acute systemic toxicity, subacute toxicity, subchronic toxicity and / or chronic toxicity may be appropriate if sufficient specimens and timepoints are included and assessed. It is not always necessary to perform separate studies for acute, subacute, subchronic and chronic toxicity.

Note^c – Relevant implantation sites should be considered. For instance, medical devices in contact with intact mucosal membranes should ideally be studied / considered in contact with intact mucosal membranes.

Note^d – If the medical device can contain substances known to be carcinogenic, mutagenic and / or toxic to reproduction, this should be considered in the risk assessment.

Note^e – Reproductive and developmental toxicity should be addressed for novel materials, materials with a known reproductive or developmental toxicity, medical devices with relevant target populations (e.g. pregnant women) and / or medical devices where there is the potential for local presence of device materials in the reproductive organs.

Note^f – Degradation information should be provided for any medical devices, medical device components or materials remaining within the patient that have the potential for degradation.

Note^g – "X" means prerequisite information for a risk assessment.

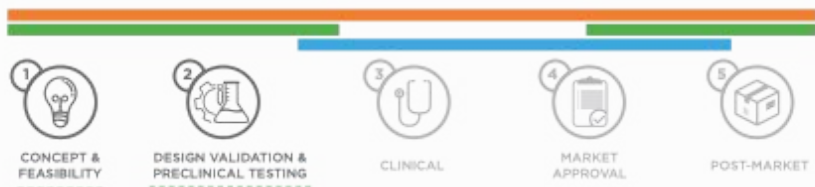
Note^h – "E" means endpoints to be evaluated in the risk assessment (either through the use of existing data, additional endpoint-specific testing or a rationale for why assessment of the endpoint does not require an additional data set). If a medical device is manufactured from novel materials, not previously used in medical device applications and no toxicology data exists in the literature, additional endpoints beyond those marked "E" in this table should be considered. For particular medical devices, there is a possibility that it will be appropriate to include additional or fewer endpoints than indicated.

Noteⁱ – Tissue includes tissue fluids and subcutaneous spaces. For gas pathway devices or components with only indirect tissue contact, see device specific standards for biocompatibility information relevant to these medical devices.

Note^j – For all medical devices used in extracorporeal circuits.

To access a copy of this online, visit:
www.namsa.com/bio or search "biocompatibility-matrix"

Medical Device Development Process & The MRO® Approach



NAMSA

NAmSA®

NAMSA World Headquarters
 6750 Wales Rd
 Northwood, OH USA
 +1-866-666-9455 (toll free)
 +1-419-666-9455 (Outside of USA)

North American Science Associates, Inc.
 © 2019 | doc-id: [T2.005.00]

For more information visit:
www.namsa.com

Titre et résumé en Anglais :

BIOCOMPATIBILITY ASSESSMENT OF HIP PROSTHESIS ACCORDING TO ISO 10993

Demonstrating biological safety and providing proof of performance of medical devices are central to the requirements of medical device regulation 2017/745. Every material in a device must perform its function without adverse effects and is therefore part of the risk management process. Based on the 10993 series of standards, the literature review and risk analysis highlighted the potentially releasable substances in the components of a total hip prosthesis made of high density polyethylene, ceramic and titanium alloy. Titanium alloy is the only one of the three materials to release particles that turn out to be metal ions through wear, fractures or infections of the device. After physico-chemical and biological characterization of the latter, it is shown that they are released below the admissible limits and therefore present a favorable biological safety due to their overall low residual risk.

Auteur : Estelle CAVAGNA

Titre : Évaluation de la biocompatibilité des prothèses de hanche selon la norme ISO 10993

Lieu et date de la soutenance : Toulouse, le 27 janvier 2023

Résumé en français :

La démonstration de la sécurité biologique ainsi que l'apport de la preuve de performance des dispositifs médicaux sont au cœur des requis du *medical devices regulation 2017/745*. Chaque matériau composant un dispositif se doit de remplir sa fonction sans effets indésirables et entre de ce fait dans le processus de gestion des risques. En se basant sur la série de *normes 10993*, la revue de la littérature ainsi que l'analyse des risques a permis de mettre en exergue les substances potentiellement relargables des composants d'une prothèse totale de hanche en polyéthylène haute densité, céramique et alliage de titane. L'alliage de titane est le seul des trois matériaux à relarguer des particules qui s'avèrent être des ions métalliques via l'usure, les fractures ou les infections du dispositif. Après caractérisation physico-chimique et biologique de ces derniers, il est mis en évidence que ceux-ci sont relargués en dessous des limites admissibles et présentent donc une sécurité biologique favorable de par leur risque résiduel global faible.

Mots-clés :

Dispositifs médicaux, prothèse totale de hanche, biomatériaux, polyéthylène hautement réticulé, céramique, alliage de titane, norme ISO 10993, biocompatibilité, évaluation préclinique, évaluation biologique, sécurité préclinique, sécurité biologique.

Discipline administrative : Pharmacie

Directeur de thèse : Najet YAGOUBI

Intitulé et adresse de l'UFR ou du laboratoire :

Laboratoire de Matériaux et Santé
Site Pôle BPC Bâtiment Henri MOISSAN (HM1) 4^{ème} étage,
17, Avenue des Sciences, 91400 ORSAY
