

Surveillance des dispositifs médicaux à risque : Prothèses totales de genou (PTG)

Juillet 2015

TABLE DES MATIERES

1.	INTRODUCTION ET RAPPEL DU CONTEXTE	3
2.	METHODOLOGIE.....	3
3.	PRESENTATION DU DISPOSITIF MEDICAL.....	3
3.1	Les indications et définition de la PTG	3
3.2	Les types de prothèses totales de genou et leurs indications spécifiques	3
3.3	Les principales complications décrites dans la littérature	4
4.	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS IMPLANTES ET DE LEUR PROTHESE.....	4
4.1	L'analyse des registres internationaux.....	4
4.2	Etude d'utilisation des prothèses de genou en France	6
5.	LES DONNEES DU MARCHE	7
5.1	Les acteurs du marché français	7
5.2	L'enquête fabricants.....	7
5.3	Analyse des notices d'utilisation	9
5.4	Les dérogations	9
5.5	La publicité relative aux PTG	9
6.	LES DONNEES ISSUES DE L'ACTIVITE DE RECHERCHE BIOMEDICALE	10
7.	LES DONNEES DE VIGILANCE FRANCAISE	10
7.1	Méthodologie et données sources.....	10
7.2	Analyse des données de matériovigilance	11
7.3	Conclusion	14
8.	SYNTHESE GENERALE	15

1. INTRODUCTION ET RAPPEL DU CONTEXTE

La loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé a créé l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) et lui a donné pour mission, notamment, de renforcer la surveillance des dispositifs médicaux. Dans son rapport au Parlement en septembre 2012, l'ANSM a proposé un plan de surveillance renforcée de 5 catégories de dispositifs médicaux de classe III et Dispositifs Médicaux Implantables actifs.

Les prothèses totales de genou font partie de ces dispositifs.

2. METHODOLOGIE

Après une brève présentation du dispositif médical incluant le rappel de son indication, la description des différents types de prothèses totales de genou, les principales complications, la méthode de travail retenue pour l'élaboration de ce document repose sur le recueil et l'analyse de plusieurs catégories de données à savoir :

- des données réglementaires
- l'analyse des registres internationaux
- des données épidémiologiques
- les données du marché incluant une enquête auprès de fabricants, une revue des dérogations, un bilan sur la publicité ainsi qu'une analyse de notices.
- les données de vigilance française

3. PRESENTATION DU DISPOSITIF MEDICAL

Selon une analyse ANSM des données de l'assurance maladie, 80819 prothèses totales de genou ont été posées en France en 2013, soit environ 30% de plus qu'en 2008. Le taux de révision d'arthroplastie en France a baissé de 7,2% en 2008 à 6,7% en 2013.

3.1 Les indications et définition de la PTG

La pose d'une prothèse de genou est envisagée principalement en cas d'arthrose (90% des cas) et dans une moindre mesure, dans les cas d'arthrite inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante), de pathologies tumorales et traumatiques.

En effet, ces pathologies entraînent la destruction du cartilage qui provoque des douleurs et une gêne fonctionnelle ; le but premier d'une prothèse est de soulager la douleur et de récupérer une bonne mobilité du genou.

La prothèse peut être partielle (uni-compartimentale ou fémoro-patellaire) ou totale en fonction de l'importance et de la localisation de l'arthrose. Dans ce rapport, il ne sera question que des prothèses totales de genou.

3.2 Les types de prothèses totales de genou et leurs indications spécifiques

Il existe 2 grands types de prothèses totales de genou : les prothèses dites « à charnière » très contraintes qui représentent moins de 1% des poses et celles dites « à glissement » ou « standard », les plus utilisées aujourd'hui avec un degré de contrainte variable, choisi par le chirurgien en fonction de l'état ligamentaire et osseux.

Les matériaux constitutifs des prothèses de genou sont principalement des alliages de chrome-cobalt ou de zirconium – niobium pour l'implant fémoral.

Dans le cas des prothèses à glissement, l'implant tibial peut être constitué par l'association d'une embase métallique et d'une pièce en polyéthylène (implant metal back) ou bien intégralement en polyéthylène.

Le choix du type d'implant est fonction de l'état ligamentaire et osseux.

La stratégie thérapeutique est décrite dans le rapport d'évaluation de la Haute Autorité de Santé (HAS) de février 2013 intitulé « Eléments concourant à la décision d'arthroplastie du genou et du choix de la prothèse »¹.

3.3 Les principales complications décrites dans la littérature

Il s'agit de complications liées au geste opératoire, au mauvais résultat fonctionnel ou parfois à la prothèse elle-même :

- Les complications **précoces**

Elles sont dominées par l'infection qui est le risque de toute opération. Au niveau du genou, c'est une complication grave mais exceptionnelle.

Les autres complications sont la phlébite, l'hématome, la raideur avec développement d'adhérences dans l'articulation.

- Les complications **secondaires**

L'infection tardive, très rare, peut parfois être due à une contamination de la prothèse par une infection située à distance (abcès dentaire, infection urinaire, intestinale...) d'où l'importance du traitement rigoureux de toute infection microbienne chez un sujet porteur d'une prothèse articulaire.

La raideur qui peut être traitée par une arthrolyse qui consiste à sectionner les adhérences intra-articulaires.

Les complications mécaniques dont le descellement « aseptique » est la cause la plus fréquente d'échec ; il se traduit par une mobilité anormale entre la prothèse et l'os et est à l'origine de douleurs.

Une complication possible est la luxation avec une instabilité du genou et l'usure qui est fonction de la durée d'utilisation de la prothèse.

Des fractures peuvent survenir également à la suite d'un traumatisme ou de « fatigue » de la prothèse elle-même.

4. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS IMPLANTES ET DE LEUR PROTHESE

4.1 L'analyse des registres internationaux

4.1.1 Sélection des registres

L'association EAR (European Arthroplasty Register) qui agit comme un centre de coordination des registres d'arthroplastie nationale recense, sur son site internet, 22 registres régionaux ou nationaux mis en place sur le territoire européen et 3 hors de l'Europe (Australie, Canada, Nouvelle Zélande). 10 registres européens (Belgique, Danemark, Italie (région Lombarde ou ROLP), Italie (région Emilie-Romagne ou RIPO), Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni (hors Ecosse), Royaume-Uni (Ecosse), Suède, Suisse) et les 3 registres internationaux ont été retenus.

Les autres registres ont été exclus parce que soit l'information n'était pas accessible, soit l'inclusion était inférieure à 4500 patients lors de la dernière année de référence

L'inclusion et le suivi des prothèses varient en terme de nombre (de 10000 à 480000 interventions) en fonction des pays (notamment de la taille de la population), de l'exhaustivité du recueil des implantations (de 17% à plus de 98%) et de la durée de la période examinée dans le registre (près de 2 ans pour le registre suisse à 19 ans pour le registre norvégien) (cf tableau 1 ci-dessous).

5 registres (Belgique, Italie (RIPO), Royaume-Uni (sauf Ecosse), Australie et Canada) font maintenant état d'un nombre d'arthroplasties du genou plus important que d'arthroplasties de la hanche.

Les informations issues des registres sont de nature très variables et parfois peu exploitables en ce qui concernent le dispositif médical lui-même.

¹ Voir figures 1 et 2 - Choix de la prothèse tricompartmentale selon le degré d'atteinte articulaire, ligamentaire et osseuse, en annexe.

4.1.2 Informations épidémiologiques issues des registres

Parmi les informations d'ordre épidémiologique on peut retenir :

- une majorité de prothèses de genou sont posées à des femmes (de 51,8% à 72%) avec une tendance à la diminution de la proportion de femmes au fil des années ;
- la population concernée par une primo-implantation est âgée, plus de 67 ans en moyenne;
- l'indice de masse corporelle (IMC) des patients implantés est souvent peu ou mal renseigné avec une fiabilité du recueil variable selon les pays. La proportion de patients ne présentant pas de surpoids (IMC<25) varie de 11% à 18%. Le pourcentage de patient présentant une obésité morbide (IMC > 40) varie de 1.7% en Suède à 14.2% au Canada.
- les 3 principales pathologies à l'origine d'une pose du genou sont l'arthrose, l'arthrite rhumatoïde et les traumatismes.
- la bilatéralité de la pose d'une prothèse de genou varie entre 14.8% à 25%.

Référence – année de publication	Période d'inclusion	Exhaustivité	Nombre de patients implantés par une PTG (primaire) dans la dernière année de référence	Nombre d'interventions d'arthroplastie (primaire + reprise) dans la dernière année de référence	Nombre de patients ayant une arthroplastie (primaire et/ou révision) et enregistrés dans le registre
Belgique (2013)	2009-2013	17%	>2009 : 9 334	>10 030	10.078
Pays Bas (2013)	2007-2013	96% primaire et 88%revision	2013 :23.735	2013 :25.950	138.859
Angleterre, Pays de Galles, Irlande du Nord (2014)	04/2003->03/2014	91.8% (consentement du patient obligatoire) Hôpitaux publics + Privés pour Angleterre, Pays de Galles	2013/14 : 93 564	2013/14 : 100.059	676.082
Ecosse (2014)	2001-2013	Hôpitaux publics NHS	2013 : 7 169	2013 : 7.632	ND
Suède (2014)	1975-2013	97%	2013 : 12.732	2013 : 13 463	215.042
Suisse (2014)	01/09/2012 – 31/12/2013	40%	2013 : 13.620	2013 : 13 805	20 514
Danemark (2013)	1997-2012	2012 : 96.7%	2012 : 8 535	2012 : 9826	89083
Italie ROLP (Lombardo) (2012)	2007-2012	-	2012 : 11.010	2012 : 11.847	64334
Italie RIPO (Emilia Romagna) (2015)	2000-2013	2013 : 98.6%	2010-2013 : 22.934	2010-2013 : 24 530	62175
Norvège (Juin 2014)	1994-2013	ND	2013 : 4 937	2013 : 2413	62.149
Australie (2014)	1999-2014	>98%	2013 : 44 597	2013 : 4 024	480,440 dont 13.688 révision
Canada (2014)	2008-2013	2012/2013 : 74%	2012/2013 : 52868	2012/2013 : 57698	ND
Nouvelle Zélande (2014)	01/01/1999 – 31/12/2013	>95% dans le public en 2014, non indiqué pour le privé	2013 : 6.645	2013 : 7182	76 91

Tableau 1 : Principales caractéristiques des registres retenus

4.1.3 Informations relatives aux prothèses posées et leur devenir issues des registres

Les informations sur le **type de prothèse de genou** des registres sont partielles ou insuffisamment descriptives pour évaluer le type de prothèse concernée et donc pour pouvoir les comparer.

La pratique de pose d'un implant rotulien est variable selon les pays (1.9% en Norvège à 75.8% au Danemark) et la pratique française est comparable à l'australienne (55.6%).

La pose des implants fémoraux et tibiaux avec cimentation est majoritaire [66% - 96.7%]. La pratique française présente la particularité d'une implantation sans ciment plus importante que dans les autres pays.

Les 3 principales causes à l'origine d'une reprise / réintervention sont le descellement aseptique [23% - 46,5%], autour de 20% chacune l'infection et la douleur.

Le taux de survie dépend de la durée de suivi des patients dans le registre et donc de la période d'inclusion des patients dans le registre.

A 1 an, le taux de reprise d'une prothèse de genou est évalué entre 0.5% - 2.9%.

A 5 ans, le taux de reprise d'une prothèse de genou est évalué entre 2.7% - 5.2%.

A 10 ans, il est d'environ 5% de reprise en prenant en compte les implants posés les plus récemment.

A 20 ans, le registre suédois mentionne un taux de reprise de 10.5% pour les implants posés entre 1988 et 1995.

4.2 Etude d'utilisation des prothèses de genou en France

Une étude épidémiologique est actuellement menée au sein de l'ANSM. Elle consiste dans un premier temps à décrire à l'échelle populationnelle, les caractéristiques de la population et des prothèses du genou, puis de définir une cohorte de patients implantés en France de 2008 à 2013 afin d'étudier la survie des prothèses de genou. Cette étude est menée à partir de la base de données médico-administratives de l'Assurance Maladie, le SNII-RAM.

L'effectif de PTG par année est précisé dans la deuxième ligne du tableau ci-dessous : la troisième ligne présente les effectifs de prothèses à charnière fixe ou rotatoire (code de l'acte : NKFA009) et la dernière ligne, le pourcentage de cette dernière catégorie.

		2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
	PTG	60320	64633	67850	73071	77592	80819	424285
dont	NKFA009	471	520	555	569	571	573	3259
	%	0,78	0,80	0,82	0,78	0,74	0,71	0,77

Tableau 2 : Volume d'implantation de PTG

D'après les éléments recueillis à ce jour, les caractéristiques de la population française implantées sont comparables à celle des patients enregistrés dans les registres (63.5% de femmes, âge moyen de 71 ans, 18% des patients avec une obésité morbide (IMC>40). 0.8 % des PTG posées sont des PTG à charnière. Un remplacement de la patella a été effectué dans plus de la moitié des arthroplasties de genou et le taux de prothèses cimentées (au moins un élément fémoral, tibial ou patellaire) est de 49.6%.

Par contre, ces données générales ne permettent pas de vérifier si les recommandations de bon usage de la HAS sont suivies.

	Tous	Hommes	Femmes
n=	472 600*	172 444* (36,5%)	300 156* (63,5%)
Age en classes			
<55 ans	4,3	5,0	4,0
[55-65[19,5	21,2	18,5
[65-75[35,2	37,2	34,0
≥75	41,0	36,6	43,5
Age moyen (an) ±Std	71,3 ± 9,3	70,4 ± 9,3	71,7 ± 9,3
Min – max	4 - 112	4 - 109	7 - 112
Comorbidités et Co-médications			
Obésité	18,0	15,7	19,3
Arthroplastie			
Arthroplastie initiale	93,0	93,1	93,0
Révision	7,0	6,9	7,0
Type de Prothèses (%)			
PTG	89,8	88,0	90,8
PUC**	8,5	10,2	7,5
Composants seuls (fémoral, tibial, insert, patella)	1,8	1,7	1,8
PTG avec implant rotulien (patella) (%)	60,1	57,2	62,7
PTG (%)			
Cimentée	48,7	44,4	51,2
Hybride	16,9	17,2	16,8
Non cimentée	34,3	38,4	32,0
* L'unité statistique est la prothèse, l'âge du patient est le même dans l'année. Il peut avoir reçu plusieurs prothèses; le rapport nombre de prothèses sur nombre d'individus varie entre 1,06 et 1,08 par an.			
** PUC = prothèses unicompartmentales			

Tableau 3 : Caractéristiques des patients implantés, des prothèses relatives à une arthroplastie du genou en France de 2008 à 2013

5. LES DONNEES DU MARCHE

5.1 Les acteurs du marché français

Le secteur du dispositif médical en France, notamment dans le domaine de l'orthopédie, se caractérise par sa grande diversité.

Compte-tenu du statut de ces acteurs (fabricants, mandataires, distributeurs), la taille des sociétés varie, de la petite entreprise à l'entreprise multinationale, et en conséquence le chiffre d'affaires et le nombre de salariés sont très variables. Environ 6 fabricants représentent 70% du marché mondial de l'orthopédie, marché en croissance particulièrement concernant les prothèses de genou.

5.2 L'enquête fabricants

Afin d'identifier les acteurs, l'ANSM dispose notamment de la liste des communications réalisées par les opérateurs (fabricants, mandataires ou distributeurs) lors de la mise en service d'un dispositif médical en France depuis 2002 en application des articles L.5211-1 et R.5211-66 du code de la santé publique². Afin de prendre contact avec l'ensemble des acteurs, d'autres sources d'information ont été également utilisées.

A l'issue de ce recensement, une enquête a été réalisée auprès de 31 acteurs, sur le second semestre 2014.

² Cette liste est disponible sur le site internet de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DM-classes-IIa-IIb-III-et-DMIA-Communication-et-liste/\(offset\)/4](http://ansm.sante.fr/Activites/Mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-DM-DMIA-DMDIV/DM-classes-IIa-IIb-III-et-DMIA-Communication-et-liste/(offset)/4)

5.2.1 Modalités de l'enquête

Un courrier a été adressé à l'ensemble de ces opérateurs présentant d'une part, le contexte de ce rapport et, d'autre part, les sollicitant pour obtenir notamment les informations suivantes :

- la notice des PTG mises sur le marché
- la liste exhaustive des références et dénominations commerciales (regroupées par gamme) de prothèses totales de genou mises actuellement sur le marché en France et ainsi que la liste des références dont la mise sur le marché a cessé mais qui ont été implantées chez des patients en France.
- Pour chacune des références :
 - La date de mise sur le marché en France ou la date prévisionnelle de commercialisation,
 - La date d'arrêt de commercialisation le cas échéant, et le motif de cet arrêt,
 - Le nombre de reprises et les raisons de ces reprises (ex : descellement, douleur...),
 - Le taux de reprise (nombre de reprises rapporté au nombre de prothèses implantées), en France, en Europe et dans le monde,
 - La prise en compte dans l'analyse de risque de la PTG des facteurs tels que le surpoids ou l'obésité.

Le dossier technique de marquage CE n'a pas été demandé lors de cette enquête mais il a été vérifié chez certains opérateurs, au cours de la campagne d'inspection qui a mis notamment en évidence des écarts dans les dossiers précliniques portant sur les aspects de biocompatibilité.

5.2.2 Résultats de l'enquête

Les réponses ont été transmises entre juillet et septembre 2014 pour la majorité des fabricants.

Le taux de réponse à notre sollicitation a été de 90 %. Les informations suivantes sur le marché des PTG ont été recueillies :

- Caractéristiques des gammes de PTG

Environ 60% des opérateurs n'ont qu'une ou deux gammes dans lesquelles sont déclinés différents types de prothèses notamment avec des degrés de contrainte différents.

40% ont 3 gammes ou plus dont quelques-unes relativement anciennes.

De manière générale, les gammes évoluent au cours des années avec mise sur le marché de nouvelles références.

- Le calcul des taux de reprise pour une PTG donnée ou une gamme de PTG.

Les taux de reprise (rapport du nombre de reprises sur le nombre de PTG implantées) sont difficilement exploitables entre opérateurs car calculés sur des périodes différentes en fonction de la date de mise sur le marché du dispositif. Certains opérateurs se réfèrent aux données de leur DM dans les registres dédiés.

- Les motifs de reprise

Les motifs de reprise indiqués par les fabricants sont en cohérence par rapport à ceux identifiés dans la littérature et dans les registres (descellement, infection, douleur).

L'identification du risque de reprise lié à l'obésité ou au surpoids dans l'analyse des risques des PTG a conduit l'ensemble des fabricants à intégrer une mise en garde dans les notices des PTG dans la section contre-indication ou facteur de risque susceptible de réduire la durée de vie de l'implant. Ce point sera développé dans le paragraphe « analyse des notices ».

5.2.3 Difficultés rencontrées

L'exploitation des données transmises par les opérateurs à l'issue de l'enquête s'est avérée difficile pour les raisons suivantes :

- Le nombre de fabricants relativement important, de taille et d'organisation très différentes, a rendu complexe l'analyse des résultats ;
- La terminologie du type de prothèse (PS, PTG de révision, etc.) n'est pas standardisée et pose donc des difficultés d'identification à partir de la liste des références ;
- La quantité de références est importante, notamment pour répondre aux spécificités anatomiques des patients.

Pour résumer, l'analyse des résultats de l'enquête fabricants a été relativement difficile compte-tenu du nombre important de données (nombre de références, chiffres de vente) et d'appellations différentes d'un opérateur à l'autre.

5.3 Analyse des notices d'utilisation

59 notices ont été analysées, transmises par 31 fabricants.

Le niveau d'information minimum exigé par le code de la santé publique est respecté. Cependant, les contenus des notices présentent une organisation et un niveau de détail différents selon les opérateurs. Il serait souhaitable d'aller vers une **optimisation** de ces documents pour améliorer la lecture et l'information et par voie de conséquence, la sécurité d'utilisation, quelle que soit la prothèse. En ce qui concerne le choix de la prothèse, relativement peu de notices donnent des recommandations personnalisées du type de dispositif en fonction de l'état ligamentaire et osseux. Dans toutes les notices, la responsabilité et l'expérience du chirurgien sont mises en avant, associées à la connaissance de la technique opératoire proposée par le fabricant. L'obésité et le niveau d'activités sont cités dans toutes les notices, souvent à plusieurs reprises, comme facteur de risque, contre-indication ou information à dispenser par le chirurgien aux patients.

5.4 Les dérogations

L'application des dispositions de la directive européenne 2005/50/CE du 11 août 2005 concernant la reclassification des prothèses articulaires de la hanche, du genou et de l'épaule et modifiant la directive européenne 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux est obligatoire depuis le 1er septembre 2009. L'ensemble de ces prothèses articulées, précédemment mises sur le marché comme dispositif de classe IIb, doivent suivre les procédures d'évaluation applicables aux dispositifs de la classe III.

Dans ces conditions, la mise sur le marché de quelques références a cessé car certaines gammes n'ont pas fait l'objet de cette reclassification.

Aussi, dans l'intérêt des patients, une procédure particulière a été mise en place afin de permettre la pose d'éléments nécessaires lors de chirurgie de reprise partielle de prothèses totales articulaires déjà implantées et qui ne seraient plus couverts par un certificat CE en cours de validité.

Il y a eu 5 demandes de dérogations relatives à une référence demandée par un chirurgien pour un patient en France en 2013 et 2014 : l'une a été refusée au motif de l'existence d'alternative. Outre ces dérogations ponctuelles, l'ANSM accorde des dérogations annuelles sur des gammes qui n'ont pas été reclassées en III et dont certaines sont nécessaires pour des reprises prothétiques (évitant ainsi un changement total de prothèse). Ces demandes peuvent être renouvelées d'une année sur l'autre et concernent actuellement 2 fabricants.

Les réinterventions ayant lieu souvent 10 ans ou plus après la pose, délai généralement supérieur à la durée de vie « marketing » d'une gamme, des dérogations peuvent être demandées plus de 10 ans après la fin de leur marquage CE.

5.5 La publicité relative aux PTG

Dans le cadre de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011, la publicité pour des prothèses de genou à destination du public est interdite et la publicité à l'intention des professionnels de santé est soumise à une autorisation préalable délivrée par l'ANSM.

Un support publicitaire peut promouvoir un ou plusieurs dispositifs médicaux ayant la même destination ou non, d'une même gamme ou non.

5.5.1 Bilan des demandes d'autorisation de publicités

L'analyse qui suit porte sur les 60 demandes d'autorisation comportant au moins la promotion d'une prothèse totale de genou et déposées entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 mars 2015.

13 opérateurs, majoritairement français, ont sollicité une autorisation de publicité pour des PTG depuis janvier 2013 parmi lesquels 31% de fabricants et 69% de distributeurs. 4 opérateurs sur les 13 ont été à l'origine de plus de la moitié des demandes.

La plus grande proportion des demandes de publicités concernent des supports visuels (affiche poster, kakemono, etc.) des stands de congrès (38%), des annonces presses (30%) puis des brochures (23%). Il est à noter qu'un seul site internet a fait l'objet d'une demande d'autorisation.

Plus de 40% des supports font la promotion d'une gamme de PTG incluant plusieurs niveaux de contrainte (CR, PS, etc.). Si la promotion porte uniquement sur une PTG, il s'agit dans 80% de ces cas d'une prothèse à glissement de type postéro-stabilisé.

Parmi les 60 demandes, 34 supports ont fait l'objet d'une autorisation, 25 supports ont été modifiés ou ont été retirés suite des demandes de justification d'allégations promotionnelles et 1 support publicitaire a été refusé. Aussi, la récente réglementation relative à la publicité, qui existe uniquement sur le territoire national, a abouti à une ré-évaluation de la pertinence des allégations au regard des données notamment cliniques disponibles dans les brochures.

A ce jour, plus de 80% des publicités ne présentent pas de données cliniques notamment lors de lancement de nouveaux dispositifs médicaux. Dans aucun support promotionnel pour une PTG, il n'a été référencé d'étude clinique prospective relative à cette PTG.

5.5.2 Activité de contrôle a posteriori de documents relatifs à des prothèses totales de genou

Lors des inspections, des supports tels que des fiches techniques, catalogue de vente ou documents de technique chirurgicale ont été saisis. Certains supports ont été requalifiés en publicités dans la mesure où ils sont pourvus d'allégations à caractère promotionnel et une demande de mise en conformité à la réglementation a été adressée.

6. LES DONNEES ISSUES DE L'ACTIVITE DE RECHERCHE BIOMEDICALE

Seuls deux essais cliniques portant sur l'évaluation prospective d'une PTG déjà marquée CE, ont été déclarés par des promoteurs institutionnels. Cela signifie que concernant l'évaluation clinique, le principe de l'équivalence au travers de la littérature scientifique, est utilisé plutôt que la réalisation d'investigations cliniques. Cette approche semble très insuffisante pour un dispositif médical de classe III, d'autant que souvent, l'équivalence est faite avec un autre dispositif (qui peut lui-même être pauvre en données cliniques) et cela peut poser la question de sa pertinence.

7. LES DONNEES DE VIGILANCE FRANCAISE

7.1 Méthodologie et données sources

Les signalements de matériovigilance rapportés par les professionnels de santé et les opérateurs du marché portant sur une PTG à glissement ou à charnière³ concernant la France ont été retenus dans l'analyse de matériovigilance qui suit.

Parmi ces dernières, ont été exclus :

- Les signalements portant sur des prothèses totales de genou particulières : prothèses de reconstruction indiquées dans le cadre de cancer et les prothèses sur mesure,
- Les signalements d'incident ayant un niveau d'information insuffisant pour identifier le dispositif (n=5 signalements),

Les données de matériovigilance analysées portent sur les informations enregistrées entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2014⁴, soit une période de 5 ans.

Elles sont analysées selon une simple méthode descriptive.

³ A noter que l'identification du dispositif comme PTG à glissement ou à charnière n'est pas toujours évidente au vu des informations disponibles. L'exhaustivité des données n'est donc pas garantie.

⁴ Les données de matériovigilance ont été extraites le 8 janvier 2015. Des modifications à la marge ont pu être réalisées sur certaines données, après réception d'informations complémentaires.

7.2 Analyse des données de matériovigilance

Au total, 513 déclarations ont été analysées, soit, en excluant les signalements doublons, 390 incidents et 46 actions correctives.

Type de signalement	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
Signalement d'incident	40	48	74	120	108	390
FSCA	6	4	10	6	20	46

Tableau 4 : signalements reçus par l'ANSM sur la période 2010-2014

7.2.1 Les déclarations d'incidents

Au niveau de l'ANSM, l'activité de matériovigilance a augmenté de près de 60% entre 2010 et 2014. Dans le même temps, les déclarations relatives à des PTG ont été multipliées par 3, passant de 40 signalements reçus en 2010 à 108 signalements reçus en 2014. Les PTG représentent 3% du volume de signalements reçus en 2014.

L'augmentation du volume de signalements d'incident rapportés concernant les PTG pourrait s'expliquer par différents facteurs et notamment :

- l'augmentation du volume de poses de PTG de l'ordre de +20% entre 2010 et 2013,
- une meilleure connaissance et un meilleur respect de la réglementation en matière de vigilance par les différents opérateurs du marché lié à la diffusion d'informations sur les critères de reportabilité⁵,
- une diversification des sources d'information exploitée dans le cadre de l'activité d'évaluation du dispositif après commercialisation (Post-market surveillance introduite par la directive 2007/47/CE) par le fabricant : publications scientifiques, registres internationaux, etc.

Malgré cette augmentation de signalements, le nombre de déclarations d'incident reste cependant faible au regard du volume de poses de dispositifs ou encore du nombre de chirurgies de primo-implantation et de reprise identifiées au travers de l'analyse des données de l'assurance maladie (environ 82 000 poses primaires et 3 200 révisions en 2013). Dans ce contexte, l'hypothèse de l'existence d'une sous-déclaration peut être posée sans que son taux puisse être évalué.

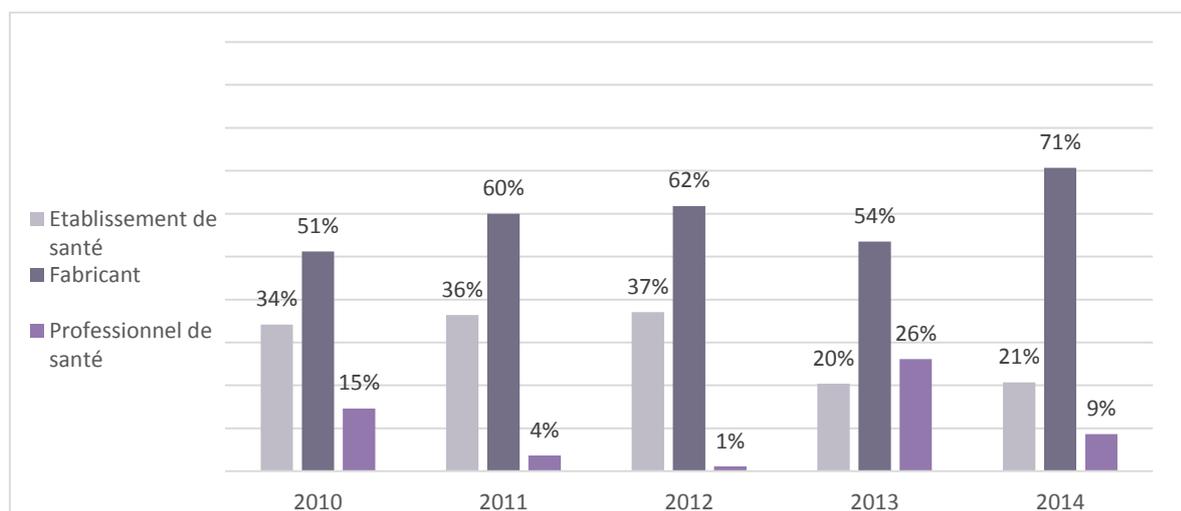


Figure 1 : Répartition des types de déclarants des incidents reportés entre 2010 et 2014⁶

⁵ Voir Art L 52.12-2 du Code de la santé publique, annexe du formulaire de déclaration d'incident (formulaire Cerfa n°10246*05), paragraphe 5.1.1 du guide MEDDEV 2.12-1 (liste de références non exhaustive).

⁶ Afin de tenir compte du profil des déclarants, toutes les déclarations ont été prises en compte. De ce fait, en cas de double déclaration reçue pour un même incident, ce dernier a été comptabilisé une fois pour chacun des profils.

Les prothèses totales de genou à glissement

Les déclarations d'incident concernant les PTG à glissement représentent 76% des déclarations portant sur une PTG en 2010 et 90% en 2014 (fig.2). Dans le même temps, d'après les données du SNII-RAM, la part de pose de ce type de prothèses est de 99,2% en moyenne.

TYPOLOGIES	NOMBRE/POURCENTAGE DE SIGNALEMENTS D'INCIDENT					Total général
	2010	2011	2012	2013	2014	
Problématiques de type per-opératoire	N=12	N=12	N=13	N=8	N=17	N=62
DIFFICULTE / IMPOSSIBILITE DE POSER L'IMPLANT	3	8	6	3	4	24
EMBALLAGE D'UN DM DETERIORE	7	4	2	2	6	21
ERREUR D'ETIQUETAGE D'UN DM	1	-	4	2	2	9
AUTRES TYPOLOGIES	1	-	1	1	5	8
Problématiques de type post-opératoire	N=18	N=27	N=52	N=106	N=80	N=283
DESCELLEMENT, OSTEOLYSE	4	13	12	49 ⁷	10	88
RUPTURE POST-OPERATOIRE D'UN IMPLANT	2	8	8	8	13	39
CHIRURGIE DE REVISION : CAUSE INCONNUE	-	-	2	13	8	23
LUXATION, SUBLUXATION	4	1	9	5	4	23
DEMONTAGE/MOUVEMENT POST-OP DE L'IMPLANT	1	2	3	7	6	19
DOULEURS, GÊNE FONCTIONNELLE	-	-	2	9	7	18
PG : AFFAISSEMENT TIBIAL	1	-	2	7	5	15
INFECTION	1	1	3	1	9	15
USURE INSERT PE	1	2	4	2	3	12
AUTRES TYPOLOGIES	4	-	7	5	15	31
TOTAL GENERAL	N=30	N=39	N=65	N=114	N=97	N=346

Tableau 5 : Répartition des types d'incidents reçus concernant des PTG à glissement.

La typologie principale « descellement, ostéolyse » représente 88 signalements d'incidents sur les 346 rapportés entre 2010 et 2014. La majorité d'entre eux, ont été rapportés par les fabricants. La durée de vie moyenne des implants concernés est de 5,2 ans [1 an – 10,5 ans].

Ces 5 dernières années, plusieurs investigations ont été menées par l'ANSM sur des incidents concernant des PTG à glissement. Parmi elles, nous ne citerons que la plus importante : en 2011, un chirurgien nous a rapporté le cas d'un descellement de plateau tibial. Etaient joints à ce signalement une étude scientifique publiée et un extrait d'un registre international dans lequel était rapporté un taux de survie insatisfaisant de la PTG. Il s'agissait du premier signalement de ce type rapporté sur le dispositif à l'ANSM.

Dans ce cadre, plusieurs actions ont été menées par l'ANSM, et notamment :

- des demandes d'information complémentaires auprès du fabricant,
- une consultation du registre international, des autorités compétentes européennes, et d'Orthorisq⁸ afin de collecter d'éventuelles nouvelles données,
- une enquête téléphonique auprès de chirurgiens.

Dans le même temps, le fabricant a mis sur le marché une nouvelle conception de la prothèse qui a peu à peu remplacé l'ancienne en termes de part de marché.

Finalement, en l'absence d'élément remettant en question la sécurité du dispositif, ce dernier a été mis sous surveillance par l'ANSM et il a été demandé au fabricant de rapporter toute chirurgie de révision dont il pourrait avoir connaissance. Depuis 2012, aucun nouveau signalement n'a été déclaré par un professionnel de santé.

⁷ 38/49 des signalements correspondants sont relatifs à un report en une fois, d'évènements observés par un chirurgien sur plusieurs années.

⁸ Orthorisq est un organisme de gestion des risques constituée de Collègues Chirurgiens Orthopédistes et experts en gestion de risques...

Les prothèses totales de genou à charnière

TYPOLOGIE	NOMBRE/POURCENTAGE DE SIGNALEMENTS D'INCIDENT					Total général
	2010	2011	2012	2013	2014	
Problématique de type per-opératoire	N=2	N=3	N=1	N=1	N=3	N=10
DIFFICULTE / IMPOSSIBILITE DE POSER L'IMPLANT	1	3	1	-	1	6
ERREUR D'ETIQUETAGE D'UN DM	-	-	-	-	2	2
EMBALLAGE D'UN DM DETERIORE	-	-	-	1	-	1
AUTRE TYPOLOGIE	1	-	-	-	-	1
Problématique de type post-opératoire	N=8	N=6	N=8	N=4	N=8	N=34
RUPTURE POST-OPERATOIRE D'UN IMPLANT	8	8	7	2	3	23
DEMONTAGE/MOUVEMENT POST-OP DE L'IMPLANT	-	1	-	1	1	3
LUXATION, SUBLUXATION	-	1	-	-	1	2
DESCELLEMENT, OSTEOLYSE	-	1	1	-	-	2
AUTRES TYPOLOGIES	-	-	-	1	3	4
TOTAL GENERAL	N=10	N=9	N=9	N=5	N=11	N=44

Tableau 6 : Répartition des types d'incidents reçus concernant des PTG à charnière.

D'après les données de matériovigilance, la problématique majeure des prothèses totales de genou à charnière (0.8% des PTG posées), prothèse présentant le plus haut de niveau de contrainte, correspond à la rupture post-opératoire du dispositif ce qui apparaît cohérent, d'une part du fait de leur conception permettant par ailleurs de conserver un minimum de mobilité et ce, en l'absence de soutien ligamentaire. D'autre part, ces prothèses absorbent l'ensemble des contraintes normalement pris en charge par l'appareil ligamentaire du genou, appareil non ou insuffisamment fonctionnel chez les sujets candidats à ce type de prothèse. Elles sont donc beaucoup plus sujettes aux ruptures par fatigue que les prothèses à glissement (au total 23 signalements d'incidents sur les 44 reportés entre 2010 et 2014). A titre indicatif, selon l'analyse des signalements rapportés et porteurs de l'information (16/23), la durée de survie moyenne de ces implants avant rupture a été de 20 mois [1 mois - 10 ans]. Une investigation en particulier a été menée en 2012 sur une PTG à charnière sur laquelle une dérive a été identifiée en termes de nombre de signalements reçus. Les problématiques rapportées portaient en particulier sur des cas de luxation et de rupture post-opératoire. Différentes actions ont été initiées par le fabricant au niveau de la conception et des informations transmises aux chirurgiens concernant l'indication et l'utilisation du dispositif. Depuis 2012, aucun nouveau signalement ne nous a été transmis sur les typologies concernées.

Comparaison entre PTG à charnière et PTG à glissement

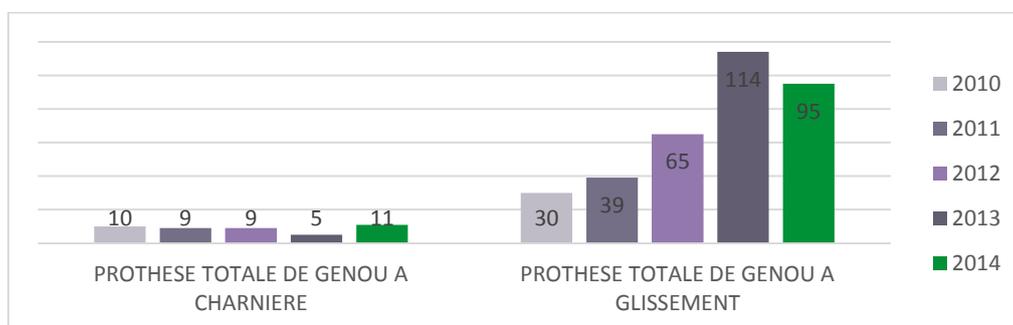


Figure 2 : Comparaison de l'évolution des signalements d'incidents reçus entre PTG à charnière et PTG à glissement

Il est à noter que les PTG à charnière représentent en moyenne 13% du volume de signalements reçus, alors même que ces mêmes prothèses représentent 1% des volumes de pose de PTG. Le premier facteur pouvant expliquer cette disproportionnalité est liée à une problématique identifiée sur une des

PTG à charnière ayant été à l'origine de 2% des signalements reçus, problématique résolue à ce jour. D'autres hypothèses peuvent être également mises en avant : une indication pour des patients plus à risques et un niveau de contrainte plus élevé pour cette prothèse.

7.2.2 Les déclarations d'actions correctives ou « Field Safety Corrective Action » (FSCA)

Entre 2010 et 2014, l'ANSM a enregistré en moyenne 9 notifications de FSCA par an concernant des PTG, et une augmentation sur la dernière année avec 20 FSCA reçues. Ces FSCA se répartissent entre 16 fabricants.

Cette augmentation reflète la volonté des fabricants à améliorer la transparence des actions préventives et/ou correctives menées sur les dispositifs disponibles sur le marché. Cependant, en cas de récurrence de problématiques similaires, l'ANSM est amenée à mener des actions complémentaires auprès des industriels.

7.2.3 Les limites de l'analyse

Les facteurs suivants sont à prendre en considération dans la présente analyse des déclarations de matériovigilance :

- Une durée d'analyse à 5 ans,
- L'analyse de la récurrence difficile pour un même dispositif sur plusieurs années. En effet, dans le cadre des évolutions des dispositifs avec ou sans modification de leur dénomination commerciale, ainsi que des changements des opérateurs industriels au cours du temps (stratégie de rachat produit ou entreprise, etc.), le suivi d'un dispositif au cours du temps est, dans certains cas, difficile.
- La qualité variable du contenu de l'information transmise à l'ANSM par les déclarants et les fabricants (Descriptif du dispositif, circonstances de l'incident et dates d'implantation et d'explantation) ainsi que l'appréciation de la reportabilité par les différents acteurs.
- Une investigation difficile concernant les autres facteurs pouvant être à l'origine de l'incident : part d'imputabilité entre dispositif, technique chirurgicale et facteurs patients.
- La limite d'analyse par typologie d'incident. En effet, la base de matériovigilance de l'ANSM, à l'image de certains registres nationaux, limite la saisie à une seule typologie par signalement.

7.3 Conclusion

En conclusion, une déclaration croissante de signalements de matériovigilance est observée concernant les PTG. Plusieurs investigations ont été menées par l'ANSM sur la période 2010-2014 sur certains dispositifs, et pour certaines, sont toujours en cours à travers une surveillance particulière parfois en collaboration avec le département de l'inspection de l'ANSM. Aucun signal fort ne ressort cependant.

8. SYNTHÈSE GÉNÉRALE

Les prothèses de genou sont l'une des 5 catégories de dispositifs médicaux inscrites dans le plan de surveillance renforcée défini par la loi du 29 décembre 2011. Elles ont été choisies compte-tenu de la population concernée et du nombre croissant des poses chaque année mais sans identification au préalable d'une problématique spécifique. Après analyse des données du marché, de vigilance et des registres, l'absence de problématique majeure a été confirmée à ce jour.

Selon une analyse ANSM des données de l'assurance maladie, près de 90 000 prothèses totales de genou ont été posées ou révisées en France en 2013 soit une augmentation de plus de 33% par rapport à 2008 et 31 opérateurs ont été recensés dans ce domaine de l'orthopédie. Le taux de révision d'arthroplastie en France a baissé de 7,2% en 2008 à 6,7% en 2013. En France, les PTG sont aussi souvent cimentées que sans ciment.

Une enquête auprès des 31 fabricants recensés a été réalisée ; les résultats de cette étude ont permis d'obtenir un état des lieux du marché. Un focus particulier a été fait sur l'étude des notices fournies par les fabricants. Aucune non-conformité réglementaire n'a été mise en évidence mais il semble qu'une optimisation de ces documents soit possible, qui permettrait d'améliorer la lecture et l'information et en conséquence, la sécurité d'utilisation. L'ANSM pourra proposer aux fabricants, aux professionnels de santé et aux syndicats concernés un travail dans ce sens.

Concernant la publicité, la récente réglementation, qui existe uniquement sur le territoire national, a abouti à une réévaluation de la pertinence des allégations au regard des données, en particulier cliniques, disponibles notamment dans les brochures.

A ce jour, la plupart des publicités ne présentent pas de données cliniques notamment lors de lancement de nouveaux produits.

Dans aucun support promotionnel pour une PTG, une étude clinique prospective relative à cette PTG n'a été référencée. A ce constat, on peut rapprocher le fait que seuls deux essais cliniques portant sur l'évaluation prospective d'une PTG déjà marquée CE ont été déclarés par des promoteurs institutionnels et noter la faiblesse voire l'absence de recherche biomédicale sur ces implants de classe III.

Dans les registres, les 3 principales causes à l'origine d'une reprise/révision sont le descellement aseptique (23% au Danemark à 46,5 % dans la région d'Emilie-Romagne en Italie), puis l'infection et la douleur autour de 20% chacune.

La matériovigilance des PTG continue à évoluer avec une déclaration croissante de signalements par les différents acteurs de santé. Les investigations se heurtent souvent à la qualité insuffisante des informations transmises dans le cadre des signalements reçus.

La cause principale de reprise citée dans les signalements, est le descellement pour les prothèses à glissement avec un pourcentage de 25% comparable à celui du Danemark, de la Suisse et de la Suède, l'infection étant en moyenne à 4% et la douleur à 6%, traduisant peut-être pour ces 2 complications une sous-déclaration importante. Concernant les prothèses à charnière, la première cause de reprise est la rupture de l'implant à 52% et le descellement et l'infection représentent respectivement 5 et 2%.

L'obésité, est un paramètre à prendre en compte car elle est un facteur de risque de reprise donc paradoxalement contre-indiquant la pose, ce qui apparaît clairement dans les notices de tous les fabricants, alors même qu'elle est une des causes favorisant l'arthrose du genou. La lutte contre l'obésité s'inscrit favorablement pour améliorer le traitement de la gonarthrose et la survie de la prothèse. L'étude des registres et les données épidémiologiques montre que le pourcentage de patients présentant une obésité morbide (IMC > 40) varie de 1,7% en Suède à 14,2% au Canada et 18% en France. En conséquence, la progression de la proportion de patients obèses implantés et son influence sur le taux de reprise est un facteur à surveiller au même titre que pour d'autres pathologies et confirme que la mise en œuvre de mesures pour lutter contre cette pathologie est majeure dans la politique de santé publique.

BIBLIOGRAPHIE

Haute Autorité de Santé - Implants articulaires du genou – rapport d'évaluation 2012
Rapport d'évaluation technologique « Eléments concourant à la décision d'arthroplastie du genou et du choix de la prothèse » - février 2013

Bob-Valery OCCEAN – Etude d'utilisation des prothèses articulaires du genou en France entre 2008 et 2013 – juin 2015

Docteur Vincent CHASSAING – Complications des prothèses de genou – 2008

(Belgique) Prothèses de genou et de hanche en Belgique : une deuxième analyse des données Orthopride 2013

<http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/rapport-orthopride-fr.pdf>

(Pays Bas) 2013 LROI (Landelijke Registratie Orthopedische Implantaten) - Rapportage 2012 'Meer inzicht in kwaliteit van orthopedische zorg'

<http://www.lroi.nl/uploads/h9/s-/h9s-wMnUhYfXCNN4Qz-oA/LROI-rapportage-2013-Zicht-op-Kwaliteit--Veiligheid.pdf>

(Angleterre, Pays de Galles, Irlande du nord) :– National Joint Registry for England, Wales and Northern Ireland. 11th annual report surgical date to 31 December 2013.2014.

http://www.njrcentre.org.uk/njrcentre/Portals/0/Documents/England/Reports/11th_annual_report/NJR%2011th%20Annual%20Report%202014.pdf

(Ecosse) scottish arthroplasty project biennial report 2014

<http://www.arthro.scot.nhs.uk/docs/2014-08-12-SAP-Report.pdf?1>

(Suède) annual report 2014 Swedish Knee Arthroplasty Register. Annual report 2014. Lund; 2014.

http://www.myknee.se/pdf/SKAR2014_Eng_1.1.pdf

(Suisse) Registre SIRIS : rapport 2013 2^{ième} année de relevé – juin 2014 http://www.siris-implant.ch/fr/index.php?section=media2&act=download&path=%2Fmedia%2Farchive2%2F&file=140516_SIRIS_Bericht_2013_V1_ANQ_final_fr.pdf

(Danemark) Dansk Knæalloplastikregister Kvalitetsindikatorer Årsrapport 2014

https://www.sundhed.dk/content/cms/99/4699_dkrrapport2014_rkkp.pdf

(Italie) ROLP (registro ortopedico lombardo protesi) 2007-2012

www.rolp.it/index.php?option=com_content&view=article&id=51&Itemid=58

RIPO (regional register of orthopedic prosthetic implantology - Bologna)

https://ripo.cineca.it/pdf/relazione_globale_2013.pdf

(Norvège) Nasjonalt kompetansetjeneste for Leddproteserog hoftebrudd – rapport juni 2014

<http://nrlweb.ihelse.net/Rapporter/Rapport2014.pdf>

(Australie) Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. Hip and knee arthroplasty. Annual report 2014. Adelaide: AOA; 2014

<https://aoanjrr.dmac.adelaide.edu.au/annual-reports-2014>

(Canada) Arthroplastie de la hanche et du genou au Canada : rapport annuel de 2014 du Registre canadien des remplacements articulaires.

https://secure.cihi.ca/free_products/CJRR%202014%20Annual%20Report_FR-web.pdf

(Nouvelle Zélande) New Zealand Orthopaedic Association, New Zealand Joint Registry. The New Zealand Joint Registry fifteen year report. January 1999 to december 2013. NZNJR; 2014.

<http://www.nzoa.org.nz/system/files/NZJR2014Report.pdf>

CNAMTS (Caisse Nationale Assurance Maladies des Travailleurs Salariés), Présentation du SNIIRAM-Février 2014.