



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2013

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

**LES PRODUITS INJECTABLES DE COMPLEMENT
DES RIDES : ASPECTS REGLEMENTAIRES,
MOLECULES DISPONIBLES ET SURVEILLANCE DU
MARCHE**

Présentée et soutenue publiquement

le 4 avril 2013

pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Anastasia BACHMANN**
née le 07 octobre 1989 à Laxou (54)

Membres du Jury

Président :	Mr BLOCK Jean-Claude,	Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Nancy.
Juges :	Mme COLLIN Solène,	Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, Hôpital Central Nancy.
	Mme LAVEINE-RUAUX Elisabeth,	Docteur en Dermatologie et Vénéréologie.
	Mme HOMMEL Constance,	Pharmacien d'Officine à Vandœuvre-lès-Nancy.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement
Pharmaceutique Hospitalier :**

Jean-Michel SIMON

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS

Section
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique

Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biologie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A notre directeur de thèse et président du jury,

Monsieur Jean-Claude Block, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy, qui nous fait l'honneur d'être Président du Jury de cette thèse. Recevez ici la marque de toute ma reconnaissance.

A notre juge,

Madame Solène Collin, Docteur en Pharmacie et Praticien Hospitalier, que je remercie pour son investissement dans mon travail, ses bons conseils, ses connaissances partagées avec moi et d'avoir accepté d'être membre dans mon jury.

A notre juge,

Madame Elisabeth Laveine-Ruaux, Docteur en Dermatologie et Vénéréologie, merci d'avoir accepté d'être présente ce jour et de nous avoir fait partager votre riche expérience en matière de dermatologie esthétique.

A notre juge,

Madame Constance Hommel, Pharmacien d'Officine à Vandoeuvre-lès-Nancy, que je remercie d'avoir spontanément accepté de se joindre au jury de cette thèse. Pour m'avoir également accueillie dans votre officine et fait découvrir notre métier, recevez mes sentiments les meilleurs.

A ma famille,

A mes parents, merci pour toute la confiance que vous m'avez toujours accordée. Merci également pour la fierté que vous avez envers moi.

A Papi Charles et Mamie Reine, merci pour le soutien et l'appui que vous m'avez toujours accordé.

A Moumousse, grâce à qui le catch et André Rieux n'ont plus de secrets pour moi !

A Johanna et à ma Tout P'tite, mes deux sœurs préférées, qui font toute ma fierté.

A Guillaume,

Merci pour ton soutien et ta patience au cours de ces cinq années de vie commune, dans les bons comme dans les moments difficiles. Merci de m'avoir toujours encouragée, en

particulier au cours de mes études et dans l'élaboration de cette thèse. Devenir ta femme dans quelques jours me comble de bonheur.

A ma belle-famille,

A Nicole et Dominique, merci pour votre gentillesse et votre soutien tout au long de mon cursus.

A Estelle, Pierre-Yves, Ludo, Camille, à leurs enfants et à leurs enfultes pour tous les bons moments passés et pour tous ceux à venir.

A mes amis,

A Charlène, ma bougresse adorée, merci d'être là pour moi depuis toutes ces années, dans les bons comme dans les mauvais moments. J'attends avec impatience la fin de l'année scolaire pour retourner trainer des après-midis entiers dans Nancy avec toi ! Et à Mathieu, toi qui a su rendre heureuse ma Chouchou et avec qui Guillaume aimerait tant jardiner.

Avoir des amis comme vous me permet d'envisager l'avenir sereinement car je sais que nous serons toujours présents les uns pour les autres.

A Anne-Laure, ma Tep, sans qui je ne pourrais pas devenir la Mère Richard ! Et à son Boubou, merci pour toutes les bonnes soirées qu'on passe tous ensemble.

A tous mes amis de la promo, Marion, Caro, Julie, Sophie, Thomas (*et tous ceux que j'oublie !*) et à tous les plus vieux, Manu, Fred, Solène, Jean-Phil, sans qui ces longues années d'études auraient été moins fun !

SOMMAIRE

1.	INTRODUCTION	7
2.	STRUCTURE, PHYSIOLOGIE ET RÔLES DE LA PEAU	9
2.1.	Histologie de la peau	9
2.1.1.	L'épiderme	10
2.1.2.	Le derme	11
2.1.3.	L'hypoderme	13
2.1.4.	Les annexes	13
2.2.	Propriétés et rôles de la peau	15
2.2.1.	Rôle de barrière mécanique	15
2.2.2.	Thermorégulation	17
2.2.3.	Rôle sensoriel	18
2.2.4.	Synthèse de la vitamine D	20
2.2.5.	Impact socioculturel et esthétique de l'aspect de la peau	21
2.3.	Différents types de peau	22
2.3.1.	La peau normale	22
2.3.2.	La peau grasse	23
2.3.3.	La peau sèche	23
2.3.4.	La peau mixte	24
2.3.5.	La peau sensible ou réactive	24
2.4.	Vieillessement de la peau	24
2.4.1.	Vieillessement cutané intrinsèque	24
2.4.2.	Vieillessement cutané extrinsèque	27
2.4.3.	Vieillessement cutané hormonal	28
3.	CADRE REGLEMENTAIRE APPLICABLE AUX PRODUITS DE COMPLEMENT DES RIDES	29
3.1.	Les directives européennes	29
3.1.1.	Directive 90/385/CEE	30
3.1.2.	Directive 93/42/CEE	30

3.1.3.	Directive 2007/47/CE -----	32
3.2.	Conversion en droit français des directives européennes -----	33
3.3.	Mesures imposées par la loi HPST -----	34
3.4.	Classification des DM émanant des directives-----	34
3.5.	Le marquage CE-----	38
3.5.1.	Principe-----	38
3.5.2.	Obtention du marquage CE -----	38
3.5.2.1.	Marquage d'un dispositif de classe I -----	39
3.5.2.2.	Marquage des dispositifs de classe IIa, IIb et III -----	40
3.5.3.	Responsabilité des différents acteurs du marquage CE -----	42
3.5.3.1.	L'ANSM -----	43
3.5.3.2.	Les organismes notifiés -----	43
3.5.3.3.	Le fabricant-----	44
3.6.	Autres référentiels applicables aux dispositifs médicaux -----	44
3.6.1.	Normes -----	44
3.6.1.1.	Normes internationales : normes ISO-----	44
3.6.1.2.	Normes européennes : normes CEN -----	45
3.6.1.3.	Normes nationales : normes AFNOR -----	46
3.6.2.	Guidelines-----	46
4.	PRODUITS INJECTABLES DE COMPLEMENT DES RIDES -----	47
4.1.	Molécules disponibles sur le marché-----	47
4.1.1.	Produits résorbables -----	48
4.1.1.1.	Le collagène -----	49
4.1.1.2.	L'acide hyaluronique-----	52
4.1.2.	Les produits lentement résorbables -----	58
4.1.3.	Produits non résorbables -----	60
4.1.4.	Choix du type de produit -----	62
4.2.	Le geste dermatologique d'injection du produit de comblement des rides -----	65
4.2.1.	Qui est habilité à injecter ?-----	65
4.2.2.	Déroulement d'une séance d'injection de produit de comblement -----	66
4.2.3.	Conditions de remboursement d'un acte de comblement des dépressions du visage -----	67
4.3.	Suites de l'injection -----	67

4.3.1.	Effets indésirables suite à l'injection -----	68
4.3.1.1.	Effets indésirables dus aux produits dégradables et lentement dégradables-----	68
4.3.1.2.	Effets indésirables dus aux produits non dégradables -----	72
4.3.2.	Traçabilité après l'injection : du point de vue du patient -----	75
4.3.3.	Traçabilité après l'injection : du point de vue du médecin -----	75
5.	NECESSITE D'UNE SURVEILLANCE RIGOUREUSE DU MARCHE DES PRODUITS INJECTABLES DE COMPLEMENT DES RIDES -----	76
5.1.	Contexte actuel justifiant le renforcement de la surveillance du marché des produits injectables de comblement des rides -----	76
5.1.1.	Multiplicité des produits et des fabricants-----	76
5.1.2.	Subjectivité de la demande du recours aux produits de comblement des rides -----	77
5.1.3.	Nomadisme des patients -----	78
5.1.4.	Dérives observées sur le marché des produits de comblement des rides-----	78
5.2.	Mesures instaurées pour renforcer la surveillance du marché des produits de comblement des rides en France-----	80
5.2.1.	Surveillance du marché -----	81
5.2.2.	Campagne d'inspection 2009-2011 de l'ANSM -----	84
5.3.	Déclarations de matériovigilance -----	88
5.3.1.	Qui doit signaler un incident rencontré avec un dispositif médical ?-----	88
5.3.2.	Que doit-on signaler ?-----	88
5.3.3.	Organisation de la matériovigilance en France -----	89
5.3.4.	Détermination du niveau de criticité des incidents -----	91
5.3.5.	Objectifs du système de matériovigilance en France -----	92
5.3.6.	Cas des produits injectables de comblement des rides -----	93
5.4.	Création du réseau de Vigilance en Dermatologie Esthétique et Correctrice (VigiDEC)-----	94
6.	CONCLUSION -----	96

TABLES DES FIGURES

FIGURE 1. HISTOLOGIE DE LA PEAU (WHEATER <i>ET AL.</i> , 2008)	9
FIGURE 2. HISTOLOGIE DE L'ÉPIDERME (NOWPUBLISHERS.COM, 2012).....	10
FIGURE 3. HISTOLOGIE DU DERMIS (PARENTEAU BAREIL, 2010)	12
FIGURE 4. SCHÉMA EN COUPE DU FOLLICULE PILO-SÉBACÉ ET D'UNE GLANDE SUDORIPARE APOCRINE (PHARM- UPP.FR, 2012)	14
FIGURE 5. SCHÉMA EN COUPE D'UNE GLANDE SUDORIPARE ECCRINE (GEORGEL, 2008)	14
FIGURE 6. INNERVATION CUTANÉE (ILO.ORG, 2012)	19
FIGURE 7. BIOSYNTHESE DE LA VITAMINE D3 (WUERZNER <i>ET AL.</i> , 2011).....	20
FIGURE 8. FACTEURS DU VIEILLISSEMENT INTRINSÈQUE DE LA PEAU (BOISNIC ET BRANCHET, 2005)	25
FIGURE 9. PICTOGRAMME DU MARQUAGE CE (HAS, 2009)	38
FIGURE 10. ARBRE DÉCISIONNEL DE L'AUTOCERTIFICATION (EURASANTÉ, 2007)	39
FIGURE 11. SCHÉMA GÉNÉRAL DE L'OBTENTION DU MARQUAGE CE (EURASANTÉ, 2007).....	42
FIGURE 12. MARQUAGE CE DÉLIVRÉ PAR L'ORGANISME G-MED (G-MED, 2012)	43
FIGURE 13. SYNTHÈSE DES FIBRES DE COLLAGÈNE (TECHNO-SCIENCE, 2012)	49
FIGURE 14. STRUCTURE CHIMIQUE DE L'ACIDE HYALURONIQUE (POINSOT, 2011).....	53
FIGURE 15. MÉCANISME D'ACTION DES PRODUITS DE COMBLEMENT LENTEMENT RÉSORBABLES, EXEMPLE DU NEW-FILL® (ACTIONS-TRAITEMENTS, 2008)	59
FIGURE 16. RIDES DU VISAGE (CHIRESTHÉTIQUE.INFO, 2012).....	64
FIGURE 17. PUSTULES APRÈS INJECTION DE PRODUIT DE COMBLEMENT CHEZ UN PATIENT SÉROPOSITIF AU VIH (REQUENAL <i>ET AL.</i> , 2011)	69
FIGURE 18. RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ AU COLLAGÈNE CHEZ UN SUJET N'AYANT RÉALISÉ QU'UN SEUL TEST INTRADERMIQUE PRÉALABLE (BAUMANN <i>ET AL.</i> , 2009)	70
FIGURE 19. DYSPIGMENTATIONS BLEUES AVEC MASSES PALPABLES AU MENTON APRÈS INJECTION D'ACIDE HYALURONIQUE (PARK <i>ET AL.</i> , 2011)	71
FIGURE 20. GRANULOME DIFFUS LABIAL INDUIT PAR DERMALIVE® (HÉRAULT, 2010).....	73
FIGURE 21. SILICONOME LABIAL ULCÉRÉ (HÉRAULT, 2010)	74
FIGURE 22. RESTYLANE PERLANE® : EMBALLAGE ET MARQUAGE CE FLASIFIÉS (LGL.BAYERN.DE, 2012).....	79
FIGURE 23. RÉPARTITION DES NON-CONFORMITÉS RELEVÉES DANS LES ÉTABLISSEMENTS INSPECTÉS (BAUVAL <i>ET</i> <i>AL.</i> , 2012).....	86
FIGURE 24. RAPPORTS D'INSPECTION ET DÉCISIONS PRISES PAR L'ANSM (BAUVAL <i>ET AL.</i> , 2012)	87
FIGURE 25. RÉPERTOIRE DES SIGNALEMENTS DE MATÉRIOVIGILANCE (ANSM, 2012c).....	90
FIGURE 26. ORGANISATION DE LA MATÉRIOVIGILANCE EN FRANCE (FAUCHIER, 2005).....	90
FIGURE 27. DIFFÉRENTS NIVEAUX DE CRITICITÉ DES INCIDENTS ET LEURS PROCÉDURES DE TRAITEMENT (ANSM, 2012a).....	91
FIGURE 28. ORGANISATION DE VigiDEC (gDEC, 2012)	95

TABLES DES TABLEAUX

TABEAU 1. DÉFENSES ANTI-INFECTIEUSES DE LA PEAU (TEYSSOU <i>ET AL.</i> , 1997)	16
TABEAU 2. CLASSIFICATION DES DISPOSITIFS MÉDICAUX (EURASANTÉ, 2007)	36
TABEAU 3. TABLEAU RÉCAPITULATIF DES LIGNES DE CONDUITES À SUIVRE PAR LE FABRICANT (AFSSAPS, 2010A).....	41
TABEAU 4. CARACTÉRISTIQUES D'UN PRODUIT DE COMPLEMENT IDÉAL (PONS-GUIRAUD, 2011).....	48
TABEAU 5. LISTE DES PRINCIPAUX PRODUITS DE COMPLEMENT À BASE D'ACIDE HYALURONIQUE DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ (ASCHER <i>ET AL.</i> , 2004).....	54
TABEAU 6. NOMBRE D'UNITÉS DE PRODUITS DE COMPLEMENT DES RIDES ET DE BOTOX UTILISÉS AUX USA EN 2011 (AMERICAN SOCIETY FOR AESTHETIC PLASTIC SURGERY, 2011)	56
TABEAU 7. ACIDES HYALURONIQUES NON RÉTICULÉS UTILISÉS POUR LE MÉSOLIFT (THIOLY-BENSSOUSAN, 2009)	57
TABEAU 8. SPÉCIALITÉS CONTENANT DES PRODUITS DE COMPLEMENT LENTEMENT RÉSORBABLES (THIOLY-BENSSOUSAN, 2009).....	60
TABEAU 9. PRODUITS DE COMPLEMENT DES RIDES NON RÉSORBABLES (PONS-GUIRAUD, 2010)	61
TABEAU 10. CLASSIFICATION DES PRODUITS DE COMPLEMENT DES RIDES EN FONCTION DE LEUR PERSISTANCE CUTANÉE (ANSM, 2011).....	62
TABEAU 11. DISPOSITIFS MÉDICAUX DE COMPLEMENT DES RIDES COMMERCIALISÉS PAR LA SOCIÉTÉ PROCYTECH® RAPPELÉS EN 2007 (AFSSAPS, 2007)	82
TABEAU 12. PRODUITS DE COMPLEMENT DES RIDES RETIRÉS EN 2011 PAR L'AFSSAPS (AFSSAPS, 2011)..	83

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

AFNOR : Association Française de NORmalisation.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

BDDE : Butanédiol Diglycidyl Ether.

CE (marquage) : Conformité Européenne.

CEN : Comité Européen de Normalisation.

CLMV : Correspondant Local de Matéριοvigilance.

DVS : DiVinylSulfone.

EE : Exigences Essentielles.

GAG : GlycosAminoGlycane.

gDEC : Groupe de Dermatologie Esthétique et Correctrice.

ISO : International Organization for Standardization.

PG : Protéoglycane.

UV : Ultra-Violets.

VigiDEC : Vigilance en Dermatologie Esthétique et Correctrice.

1. INTRODUCTION

L'apparence physique est un « moyen » de communication essentiel. Dans nos sociétés actuelles, lutter contre le temps et le vieillissement est devenu capital ainsi que renvoyer une image de beauté et de jeunesse éternelle concordant avec les modèles véhiculés par les médias. La peau, organe vital sensoriel et protecteur, est alors un organe relationnel, qui participe à l'adaptation et l'intégration sociale. Dès lors, la santé et l'esthétique de la peau deviennent des sujets attrayants pour les industries cosmétiques et pharmaceutiques.

Les techniques dites de rajeunissement, notamment les pratiques de chirurgie et de médecine esthétique, connaissent depuis les années 1970 un essor important. Ce phénomène a débuté aux Etats-Unis, où l'on a vu apparaître le premier produit injectable de comblement des rides, le collagène. Depuis, de nombreux laboratoires ont développé d'autres matériaux de comblement toujours plus performants, tels l'acide hyaluronique, l'acide polylactique ou encore des polymères synthétiques. Cependant, le recul actuel sur l'ensemble des produits disponibles a permis de mettre en évidence les dangers de ces injections, et d'établir de nouveaux cadres réglementaires et législatifs. Le traitement des rides par la toxine botulinique est exclue par définition de cette réflexion sur les produits de comblement, puisque c'est une neurotoxine, dont l'usage est réservé à la neurologie (sous sa célèbre dénomination Botox®), et au domaine esthétique sous les noms Vistabel® et Azzalure®.

De par leur classification en tant que dispositifs médicaux, la mise sur le marché des produits injectables de comblement des rides est aisée et s'effectue au niveau européen, les autorités de santé françaises ne peuvent intervenir dans leur processus de commercialisation. En effet, contrairement aux médicaments, les dispositifs médicaux ne nécessitent pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), et ne requièrent que l'apposition d'un marquage CE pour pouvoir librement circuler dans l'Union Européenne. Pour certains produits, ceci a constitué une porte ouverte à des défauts de conception, à un manque de rigueur de la part du fabricant ou à des commercialisations frauduleuses.

Outre l'aspect sécurité du produit en tant que tel, il faut considérer l'acte médical esthétique. Une injection, notamment au niveau du visage, n'a rien d'un geste anodin et nécessite certaines précautions de la part du médecin mais également de la personne qui reçoit cette injection. En France, environ 600 000 injections de produits de comblement sont réalisées chaque année. Parmi ces 600 000 injections, les praticiens estiment que 5 à 15% ont été réalisées sur des hommes (soit entre 30 000 et 90 000 demandes masculines) et les 85 à 95% restant sur des femmes. La demande esthétique, longtemps considérée comme préoccupation exclusivement féminine, séduit donc de plus en plus les hommes.

Dans ce travail, nous commencerons par rappeler la structure et les fonctions de la peau, afin de situer la problématique du vieillissement cutané. Nous parlerons ensuite en

détail des produits injectables de comblement des rides, notamment en termes d'environnement réglementaire et de panel de matériaux disponibles sur le marché européen. Nous terminerons par décrire le contrôle et la surveillance du marché de ces produits en illustrant avec des exemples concrets et récents de matériovigilance, de retraits et de suspensions de ces dispositifs médicaux du marché.

2. STRUCTURE, PHYSIOLOGIE ET RÔLES DE LA PEAU

La peau est le plus lourd des organes du corps humain, elle représente 16% du poids du corps pour 1.2 à 2.3 m² de surface. C'est un organe complexe qui enveloppe la totalité du corps et se continue au niveau des orifices par une muqueuse. Son épaisseur est très variable selon la région du corps qu'elle recouvre.

2.1. Histologie de la peau

La peau est constituée de trois couches de cellules, l'épiderme, le derme et l'hypoderme, comportant différentes annexes, telles que les poils, les ongles ou les glandes. La figure 1 montre l'histologie de la peau, dont les parties sont analysées ci-après : épiderme, derme, hypoderme et annexes.

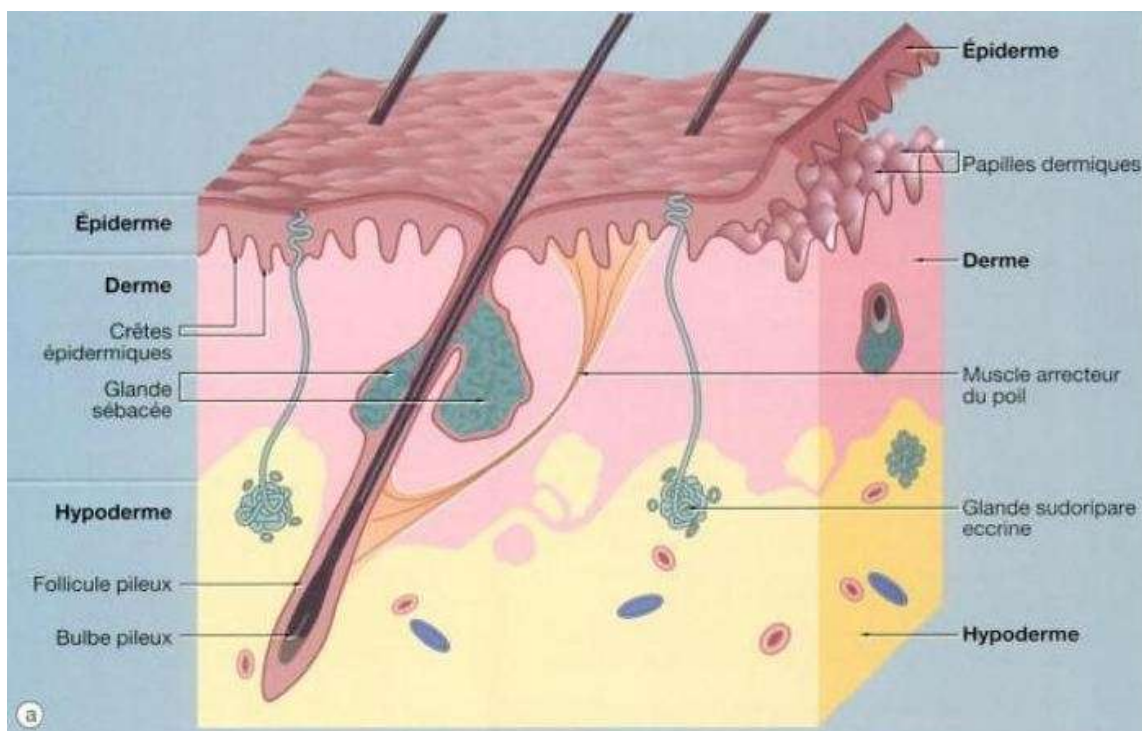


Figure 1. Histologie de la peau (Wheater *et al.*, 2008)

2.1.1. L'épiderme

On peut distinguer au sein de l'épiderme quatre couches cellulaires, de l'intérieur vers l'extérieur (Figure 2) :

- la couche basale ou germinative = *stratum germinativum*
- la couche épineuse (corps muqueux de Malpighi) = *stratum spinosum*
- la couche granuleuse = *stratum granulosum*
- la couche cornée = *stratum corneum*

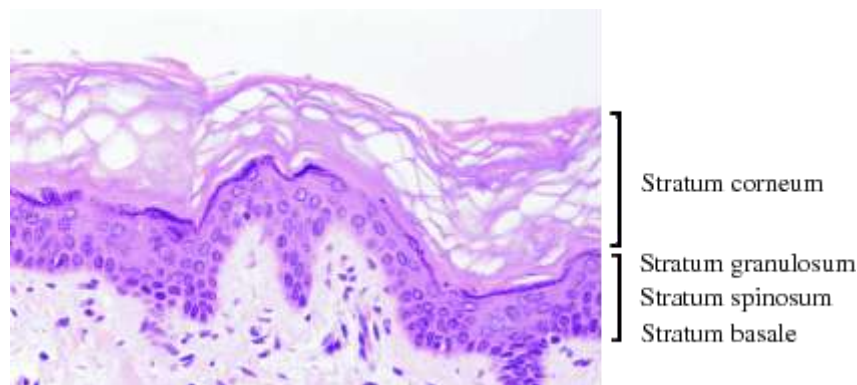


Figure 2. Histologie de l'épiderme (nowpublishers.com, 2012)

L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié, c'est-à-dire qu'il est formé de plusieurs couches de cellules plus larges que hautes reposant sur une lame basale, non vascularisé et non innervé. La couche la plus profonde en contact avec la lame basale contient des cellules germinatives nécessaires au renouvellement constant de l'épiderme et constitue le *stratum germinativum*. Les cellules générées sont repoussées progressivement vers les couches périphériques pour remplacer les cellules mortes de la surface (Lüllmann-Rauch, 2006).

La couche épineuse, ou *stratum spinosum*, est formée de 3 à 4 couches de cellules polyédriques reposant sur la couche germinative. Elles sont pourvues de spicules ou épines d'où leur nom de cellules épineuses. Ces épines sont des desmosomes reliant les cellules les unes aux autres par des filaments de kératine (Krause, 2005).

La couche granuleuse constitue la dernière couche de cellules nucléées de l'épiderme. Elle est formée d'une à quatre assises cellulaires. Le cytoplasme des cellules du *stratum granulosum* contient des grains de kératohyaline (ou profilaggrine), précurseur de la kératine, et des lipides qui permettent l'élaboration des lipides épidermiques. On trouve également des corps d'Obland, qui renferment des glycolipides qui seront détruits dans les

couches supérieures, libérant leur contenu et formant un « ciment » intercellulaire (Georgel, 2008).

L'épiderme est le seul épithélium du corps à être kératinisé. La kératine est une protéine fibreuse et insoluble dans l'eau, imperméable, produite par les kératinocytes. Ils possèdent deux propriétés qu'ils mettront successivement en œuvre : celle de se diviser activement dans la couche germinative et celle d'orienter ensuite toute leur activité vers la synthèse de kératine, au fur et à mesure qu'elles se déplacent vers les couches externes. Parvenus à la partie la plus superficielle de l'épiderme, la couche cornée ou *stratum corneum*, les kératinocytes perdent leur noyau et s'aplatissent, devenant des cornéocytes remplis de kératine (Wheater et al, 2008). Avec le temps, les cornéocytes perdent leur capacité d'adhésion et se détachent un par un par desquamation.

L'épaisseur de la couche cornée varie suivant la région corporelle : de quelques micromètres au niveau des paupières et des organes génitaux externes et jusqu'à plusieurs millimètres au niveau des paumes des mains ou des pieds.

D'autres cellules sont également présentes dans l'épiderme : les mélanocytes, les cellules de Langerhans et les cellules de Merkel. Les mélanocytes, cellules présentes au niveau de la couche basale, produisent la mélanine, pigment responsable de la couleur de la peau. Libérée sous forme de granules de mélanine par les mélanocytes, elle est ensuite captée par les kératinocytes et parvient ainsi jusqu'aux couches les plus externes de l'épiderme (Kierszenbaum, 2006). Les cellules de Langerhans déclenchent les réponses immunes dirigées contre les antigènes appliqués sur la peau. Elles sont capables d'ingérer des particules étrangères, y compris des micro-organismes. Après les avoir captés, les cellules de Langerhans activées quittent l'épiderme et gagnent les ganglions lymphatiques où elles présentent les antigènes aux lymphocytes (DeFranco *et al.*, 2009). Les cellules de Merkel sont des mécanorécepteurs sensibles à la pression qui contiennent également des neuromédiateurs. Le rôle exact de ces cellules n'est pas encore complètement connu, elles seraient impliquées dans la mise en place de l'innervation épidermique (Sastre-Garau, 2010).

2.1.2. Le derme

Le derme est situé sous la lame basale de l'épiderme. C'est un tissu conjonctif de soutien dont la surface est irrégulière : elle présente de nombreuses papilles dermiques qui s'imbriquent avec des projections de l'épiderme (Figure 3), ce qui permet la cohésion et la solidité des différentes couches de cellules. La disposition en invagination du derme permet d'augmenter la surface de jonction entre l'épiderme et le derme et ainsi de s'adapter aux étirements. Les papilles dermiques constituent la couche papillaire, un tissu conjonctif lâche et fin, riches en cellules immunitaires, en fibroblastes, cellules productrices du collagène et de l'élastine, et en mécanorécepteurs. La matrice du derme contient, en faible proportion,

des fibres de collagène, de réticuline et des fibres élastiques disposées perpendiculairement par rapport à la surface de la peau (Meaume *et al*, 2005).

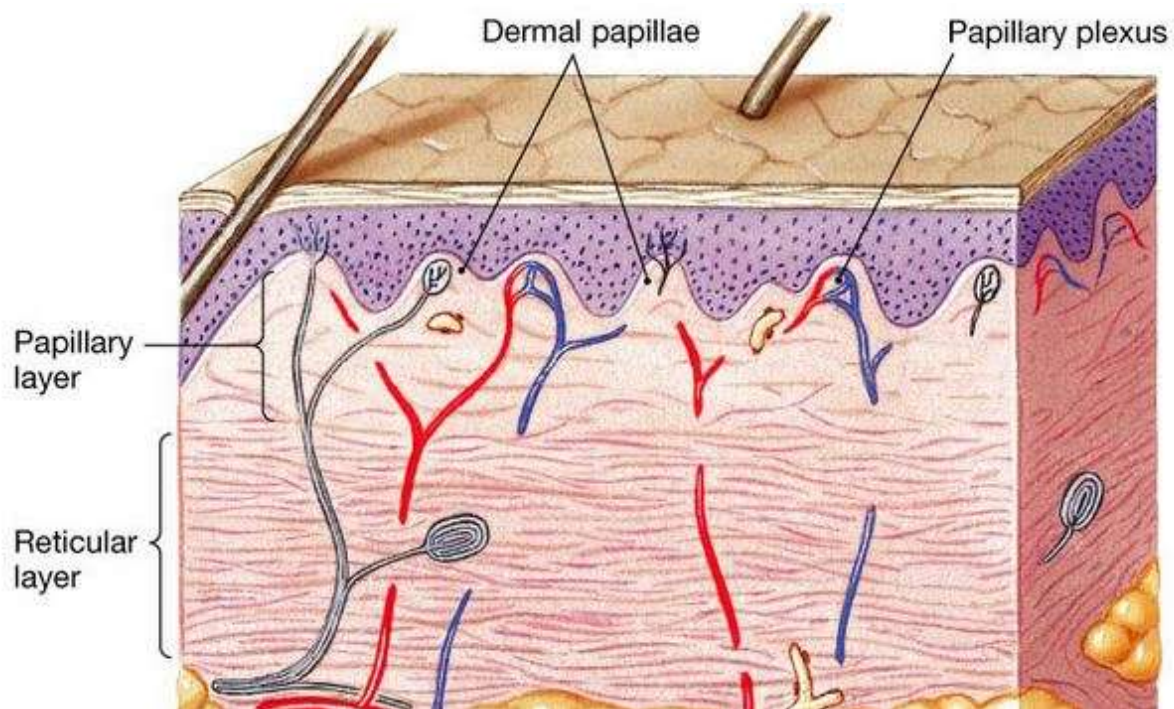


Figure 3. Histologie du derme (Parenteau Bareil, 2010)

Contrairement à l'épiderme, le derme papillaire est vascularisé et innervé. La vascularisation permet la nutrition de l'épiderme et l'apport de cellules de défense comme les lymphocytes. On y trouve également les annexes cutanées, tels que les poils, glandes sébacées et glandes sudoripares (Revuz, 2009).

Sous la couche papillaire se trouve le derme réticulaire, un tissu conjonctif épais et dense, plus riche en fibres que le derme papillaire mais plus pauvres en cellules. Les fibres de collagène épaisses et les fibres élastiques s'entrecroisent dans toutes les directions dans des plans parallèles à la surface de la couche la plus externe de la peau, lui procurant ainsi sa densité et son épaisseur. Le derme réticulaire est continu avec l'hypoderme, l'architecture cellulaire se modifie progressivement pour aboutir au tissu adipeux de l'hypoderme (Prost-squarcioni *et al*, 2008).

La substance fondamentale matricielle du derme contient des protéoglycanes (PG) et des glycosaminoglycanes (GAG) qui comblent les espaces entre les différentes fibres précédemment citées. Les glycosaminoglycanes se lient aux protéoglycanes pour former de longues chaînes polysaccharidiques occupant un volume important et attirent l'eau par osmose. Les principales glycosaminoglycanes du derme sont l'acide hyaluronique (50% des glycosaminoglycanes), le dermatane-sulfate, la chondroïtine-sulfate et l'héparane-sulfate (Lüllmann-Rauch, 2006).

2.1.3. L'hypoderme

L'hypoderme est constitué de ces lobules graisseux séparés par des cloisons appelées « septa », de dimensions variable pouvant aller de 100 µm à parfois 1 mm, constitués d'adipocytes. Cette zone est mobile et souple en raison de la capacité des lobules graisseux à changer de forme, s'aplatir ou se dilater. Plus ces lobules sont proches des tendons et muscles, plus le degré de mobilité s'accroît (Guimberteau *et al.*, 2009).

L'hypoderme est relié au derme réticulaire par les fibres de ce dernier qui s'y poursuivent et s'y raréfient, c'est un tissu conjonctif lâche. Il est irrigué par vaisseaux sanguins qui suivent les septas pour continuer leur chemin dans le derme et innervé par des terminaisons nerveuses reliées aux corpuscules de Vater-Pacini, des mécanorécepteurs sensibles aux vibrations et aux pressions (Guimberteau, 2012).

2.1.4. Les annexes

Les annexes cutanées regroupent des glandes cutanées et des phanères. Les glandes cutanées sont les glandes sudoripares eccrines, les glandes sudoripares apocrines et les glandes sébacées. Les phanères sont les poils, les cheveux et les ongles, des productions épidermiques protectrices très fortement kératinisées.

Les glandes sébacées sont annexées aux poils constituant ainsi le follicule pilosébacé. Elles sécrètent le sébum, mélange de lipides, de triglycérides, d'acides gras et d'esters que les cellules de l'épiderme de surface ne produit pas et qui les protège des agressions extérieures (Cross et Mercer, 1995).

Les glandes sudoripares apocrines sont annexées aux follicules pilosébacés (Figure 4). Elles ont une sécrétion opaque lipidique et alcaline. La sécrétion est de type apocrine, c'est-à-dire que la sécrétion de la glande est expulsée dans des vésicules via un canal excréteur qui débouche dans le follicule pilo-sébacé, en aval de la glande sébacée et permettant ainsi aux sécrétions de parvenir jusqu'à la surface de l'épiderme. Les glandes sudoripares apocrines ne sont présentes que sur certaines parties du corps : les creux axillaires, les régions anogénitales, les paupières (glandes de Moll), la région aréolaire et les conduits auditifs externes (glandes cérumineuses) (Dubois, 2007).

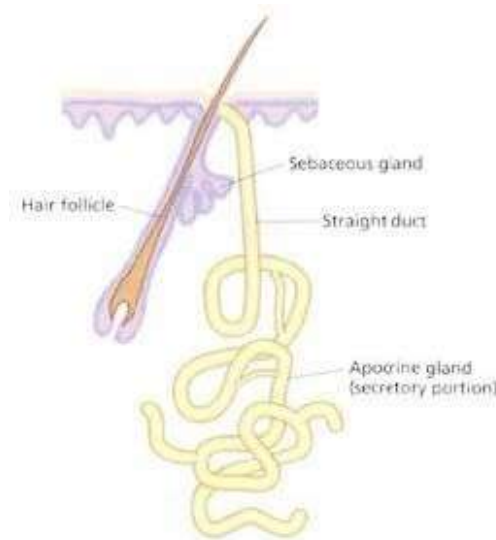


Figure 4. Schéma en coupe du follicule pilo-sébacé et d'une glande sudoripare apocrine (pharm-upp.fr, 2012)

Les glandes sudoripares eccrines sont indépendantes des poils et s'ouvrent directement à la surface de la peau : la partie sécrétrice de la glande, appelée « glomérule sudoripare », se situe au niveau de la jonction dermo-hypodermique et se poursuit par des canaux traversant le derme et l'épiderme où ils s'abouchent par un pore (Figure 5). Les glandes sudoripares eccrines sont situées sur tous les téguments du corps et élaborent la sueur, liquide constitué d'eau et d'électrolytes, tels que l'urée, les sels minéraux ou des acides organiques (Dréno, 2009).

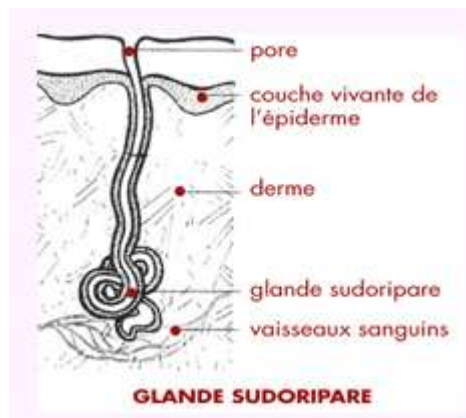


Figure 5. Schéma en coupe d'une glande sudoripare eccrine (Georgel, 2008)

Les sécrétions sudorales, ou sueur, sont initialement inodores, elles acquièrent une odeur à la surface de l'épiderme par oxydation sous l'action des enzymes de la flore

microbienne résidente. La sueur intervient dans le processus de transpiration et joue un rôle important pour la thermorégulation du corps (Dréno, 2008).

2.2. Propriétés et rôles de la peau

Composée de plusieurs couches de cellules, la peau forme une barrière de protection de l'organisme contre le milieu extérieur, mais assure également d'autres fonctions indispensables à la vie, telles la perception sensorielle, nécessaire à l'adaptation permanente de l'homme à son environnement, ou la régulation constante de la température corporelle.

2.2.1. Rôle de barrière mécanique

La peau constitue la première défense de l'organisme vis-à-vis des agressions extérieures, qu'elles soient physiques, chimiques ou microbiennes.

Contre les agressions mécaniques, la peau assure une protection souple et efficace à trois niveaux :

- la couche cornée, formée d'une solide barrière de kératine continue et rendue imperméable par la juxtaposition des membranes des cornéocytes, soudées entre eux par le sébum,
- les fibres du derme (collagène, élastine et réticuline) associées à la substance fondamentale fluide environnante et à ses glycosaminoglycanes possèdent des propriétés viscoélastiques. D'une part la peau présente un comportement visqueux grâce au déplacement de la matrice de substance fondamentale au sein du réseau de fibres. D'autre part les fibres lui confèrent une propriété d'élasticité, elles peuvent s'étirer et reprendre ensuite leur forme initiale (Hung-Viet, 2007). L'ensemble formé par les fibres et la substance fondamentale permettent à la peau de rester souple et de revenir en place après étirement,
- le coussin graisseux de l'hypoderme, jouant un rôle d'amortisseur, protège les muscles et les os sous-jacents contre les chocs et les pressions (Pecquet, 2007).

Le film hydrolipidique déposé à la surface du *stratum corneum* est une émulsion d'acides gras, de triglycérides et d'électrolytes dans une phase aqueuse. Des produits de dégradation des kératinocytes issus de la desquamation sont également présents à la surface de

l'épiderme. L'ensemble des constituants de ce film permet la protection contre les agents chimiques et pathogènes.

D'une part, la desquamation permanente des cornéocytes de l'épiderme empêche l'adhésion de micro-organismes pathogènes sur la peau (Tableau 1).

D'autre part, la surface de la peau est acide : son pH est compris entre 5,2 et 7,0 chez l'adulte et s'approche de la neutralité chez le nourrisson. Cette acidité cutanée est liée aux sécrétions sudoripares et à la présence d'acides gras (Leyral et Vierling, 2007). Ce pH acide crée une première ligne de défense face aux micro-organismes pathogènes en empêchant le développement de certains germes non acidophiles et permet la sélection des micro-organismes bactériens et mycologiques constituant la flore résidente ou saprophyte : *staphylococcus epidermidis*, *corynébactérium*, *propionibacterium*, *malassezia*...) (Grollier et al., 2004).

L'adhésion et le développement de micro-organismes pathogènes sont aussi limités par la flore microbienne saprophyte de la surface de la peau, s'opposant au développement de la flore pathogène (*streptococcus*, *staphylococcus aureus*...) par plusieurs mécanismes, présentés dans le tableau 1 : sécrétion d'agents inhibiteurs (bactériocines, métabolites toxiques), modification du pH, compétition par une même substance nutritive et inhibition de l'adhérence de certains germes à la peau, production d'acides gras et d'antibiotiques (Machet et al., 2006).

Tableau 1. Défenses anti-infectieuses de la peau (Teyssou et al., 1997)

Site	Moyens de défense	Fonction
Peau	pH bas micro-environnement Desquamation Microflore résidente	Limitation de la croissance bactérienne Élimination des bactéries Compétition bactérienne Antagonisme
Follicules pileux glandes sébacées	Production d'acides gras et de lysozyme	Lyse des bactéries

La flore saprophyte de la peau doit alors être respectée afin de maintenir son intégrité et lui permettre d'assurer sa fonction protectrice. Par ailleurs, la flore bactérienne joue un rôle clé dans l'élaboration du sébum : elle lui permet d'acquérir ses acides gras par l'action des lipases bactériennes sur les trigycérides produites par le follicule pilosébacé (Saint-Léger, 2003).

2.2.2. Thermorégulation

L'homme est un homéotherme, c'est-à-dire que sa température corporelle est indépendante de la température extérieure. Dès lors, il doit user de mécanismes biologiques pour la maintenir. La thermorégulation est la capacité de l'organisme à maintenir la température corporelle à un niveau constant afin de permettre aux activités métaboliques et cellulaires de s'effectuer. La température optimale du corps humain est située entre 36.1 et 37.8°C, ce qui représente les conditions idéales pour les activités physiologiques, notamment enzymatiques (Dréno, 2008). La chaleur corporelle provient des activités métaboliques des différents organes et tissus et est régulée par l'innervation autonome des systèmes sympathique et par l'hypothalamus, le centre du contrôle de l'équilibre thermogénèse/thermolyse (Cox *et al.*, 2004). Il reçoit des informations complémentaires des thermorécepteurs de la peau et de la moelle épinière.

Lorsque la température corporelle s'élève, le processus de thermolyse se produit. Le centre hypothalamique de thermogénèse, situé dans la partie postérieure de l'hypothalamus, est inhibé et le centre de thermolyse, situé dans la partie postérieure, est activé.

Sous l'action du système sympathique, deux phénomènes se produisent : d'une part une vasodilatation périphérique, qui permet au sang chaud d'envahir les vaisseaux de la peau, et d'autre part la stimulation des glandes sudoripares. Au niveau du système vasculaire, la chaleur est dissipée à travers la peau par trois mécanismes d'échanges de chaleur :

- La radiation : la peau dissipe sa chaleur par l'émission d'un rayonnement dans le milieu ambiant,
- la conduction : le contact direct avec des surfaces plus froides que la peau lui permet d'évacuer de la chaleur,
- la convection : l'air chauffé au contact de la peau devient plus léger que l'air ambiant plus froid et est évacué et remplacé par de l'air plus frais (Kurz, 2008).

Le sang refroidi regagne ensuite la circulation générale.

Au niveau des glandes sudoripares, la production de sueur augmente, permettant ainsi une évacuation de chaleur grâce à l'évaporation : l'eau absorbe de la chaleur avant d'être vaporisée et permet ainsi une déperdition calorifique (Moore et Dalley, 2006).

Lorsque la température corporelle s'abaisse, le centre de la thermogénèse est activé. Au niveau du système vasculaire périphérique, une vasoconstriction a lieu : le sang circule alors très peu au niveau des vaisseaux sous-cutanés et est détourné vers les régions

centrales, éloigné de l'environnement froid. Les glandes sudoripares évacuent peu ou pas d'eau afin de limiter les pertes calorifiques (Sherwood, 2006).

On retrouve également le mécanisme de conduction dans la défense contre les pertes de chaleur grâce à une réaction réflexe des muscles horripilateurs des poils : leur contraction a pour effet de dresser les poils à la surface du corps et de créer ainsi une fine couche d'air chaud emprisonné entre les poils. Cependant, chez l'homme, la diminution de la pilosité durant l'évolution a rendu ce mécanisme peu efficace, peu d'air étant effectivement emprisonné par les poils (Kurz, 2008).

2.2.3. Rôle sensoriel

Le système nerveux cutané constitue une partie du système nerveux périphérique (SNP). En contact direct avec l'environnement extérieur, la peau est un organe sensoriel majeur. Le système nerveux cutané reçoit et répond continuellement à une multitude de stimuli physiques (thermique, mécanique, électrique, rayonnement UV), chimiques ou endogènes, issus de la circulation sanguine ou en réaction à des stress émotionnels.

Deux systèmes d'innervations distincts sont présents dans la peau : le système autonome et le système sensoriel.

Nous avons vu précédemment que l'innervation cutanée autonome est placée sous le contrôle des systèmes sympathique et parasympathique. Ces fibres nerveuses autonomes constituent une minorité des fibres nerveuses de la peau et sont localisées principalement dans le derme, où elles innervent les vaisseaux sanguins et lymphatiques, les muscles érecteurs du poil, les glandes apocrines, les glandes eccrines et les follicules pileux.

Le système sensoriel cutané intervient dans la somesthésie, système de collecte toutes les informations sensorielles provenant du corps. Les terminaisons nerveuses de la peau sont classées en fonction des stimuli auxquelles elles répondent : les mécanorécepteurs répondent aux stimuli mécaniques, les thermorécepteurs aux stimuli thermiques et les nocicepteurs aux stimuli douloureux (Purves *et al.*, 2004).

Les mécanorécepteurs tactiles peuvent être divisés en quatre sous-groupes : les corpuscules de Meissner, les corpuscules de Pacini, les disques de Merkel et les corpuscules de Ruffini. Tous sont des récepteurs de haute sensibilité, c'est-à-dire qu'un potentiel d'action sera généré en réponse à de très faibles stimuli.

Les corpuscules de Meissner sont les plus communs des mécanorécepteurs. Retrouvés presque exclusivement sur la peau glabre, ils représentent 40% de l'innervation totale de la

main (Purves *et al.*, 2004). Histologiquement, ils sont situés au niveau des papilles dermiques (figure) et sont sensibles aux vibrations. Les corpuscules de Pacini, situés dans l'hypoderme de la peau glabre, répondent également aux stimuli vibratoires mais s'adaptent plus rapidement que les corpuscules de Meissner et ont un seuil de réponse plus bas.

Les corpuscules de Ruffini sont localisés dans le derme de la peau glabre ou velue et répondent préférentiellement à la pression et à l'étirement de la peau. Ils peuvent répondre à la fois à des stimuli externe et à des stimuli internes, tels que l'étirement de la peau engendrée par une contraction musculaire (Pritchard et Alloway, 2002).

Les disques de Merkel sont présents à la jonction dermo-épidermique, juste au-dessus des papilles dermiques. Ces récepteurs induisent une réponse lente à la pression (Le Bars et Willer, 2004).

Concernant les thermorécepteurs, on distingue deux types de terminaisons nerveuses en fonction de leur sensibilité au froid ou au chaud. Les corpuscules de Krause, situés dans le derme (Figure 6), répondent à des stimuli froids et les corpuscules de Ruffini à des stimuli chauds (Delaunay *et al.*, 2012).

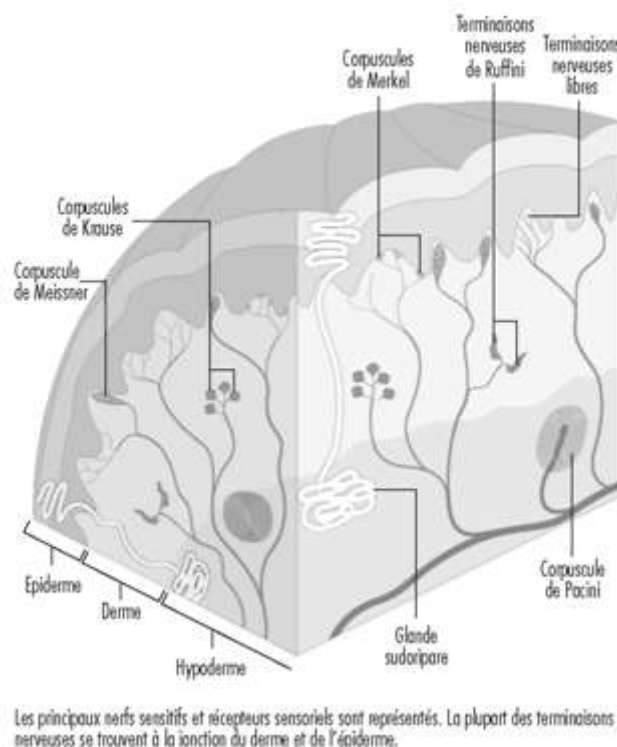


Figure 6. Innervation cutanée (ilo.org, 2012)

Enfin, les nocicepteurs sont des terminaisons nerveuses libres, c'est-à-dire qu'elles ne se terminent pas par une structure histologique particulière. Les nocicepteurs sont classés en 2 groupes fonctionnellement distincts : ceux qui répondent à des stimulations

mécaniques intenses (mécanonocicepteurs) et ceux qui répondent à d'autres types de stimuli nociceptifs (nocicepteurs polymodaux) (Delaunay *et al.*, 2012).

2.2.4. Synthèse de la vitamine D

Le corps humain dispose de deux sources de vitamine D : l'une faible via l'alimentation (poissons gras, œufs, beurre, huile de foie de morue...), l'autre forte grâce à la synthèse endogène qui nécessite une exposition de la peau au soleil et qui constitue la principale voie d'obtention de vitamine D active.

Les formes actives de la vitamine D sont le calcifédiol et le calcitriol, obtenus à partir de précurseurs : le cholécalciférol ou vitamine D3 et l'ergocalciférol ou encore vitamine D2.

Dans la peau, grâce à l'action des ultra-violets, le cholécalciférol est obtenu à partir du cholestérol après transformation en 7-déhydrocholestérol. Le cholécalciférol ainsi obtenu est ensuite transformé en calcidiol par le foie puis en calcitriol par le rein (Figure 7). La voie de synthèse endogène de la vitamine D active est donc dépendante de l'exposition solaire, de l'épaisseur de la peau et de sa pigmentation. En situation d'exposition intense à un ensoleillement important, l'excès de cholécalciférol formé est transformé en composé inactif, il n'existe pas d'intoxication à la vitamine D suite à une exposition trop forte au soleil (Souberbielle *et al.*, 2008).

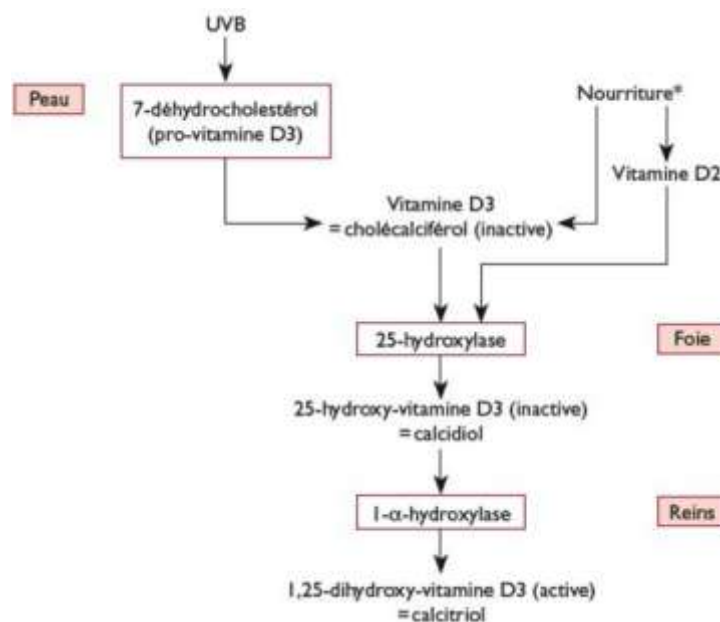


Figure 7. Biosynthèse de la vitamine D3 (Wuerzner *et al.*, 2011)

L'alimentation apporte de la vitamine D sous deux formes : l'ergocalciférol est amené par les végétaux, tandis que le cholécalciférol est d'origine animale. L'ergocalciférol végétal est métabolisé en ergocalciférol puis en cholécalciférol. La suite de la réaction de synthèse de la vitamine D active est identique à celle utilisant le cholécalciférol synthétisé par la peau.

Le terme « vitamine » est en réalité inapproprié pour la vitamine D qui doit être plutôt considérée comme une hormone. En effet, elle possède des récepteurs spécifiques, les VDR (Vitamine D Receptor), appartenant à la famille des récepteurs nucléaires. La vitamine D est indispensable au métabolisme phosphocalcique : au niveau intestinal, elle stimule l'absorption de calcium et de phosphore, permettant ainsi de maintenir un état de normocalcémie nécessaire à la minéralisation osseuse. Au niveau rénal, la vitamine D stimule la réabsorption tubulaire de calcium. La vitamine D inhibe également la synthèse de parathormone (PTH), hormone hypercalcémiant et phosphaturiant (Bacchetta *et al.*, 2010).

D'autres effets de la vitamine D ont été mis en évidence, notamment son rôle dans la prévention de nombreuses maladies chroniques, telles que certains cancers, certaines maladies auto-immunes, les événements cardio-vasculaires et l'hypertension ou encore la sarcopénie du sujet âgé (Souberbielle *et al.*, 2008).

2.2.5. Impact socioculturel et esthétique de l'aspect de la peau

La peau est située à l'interface entre l'individu et les autres et participe à la construction de l'image de soi. La peau est l'organe par lequel on paraît et par lequel on est vu, elle occupe donc une place privilégiée dans le sentiment d'être beau, dans l'apparence et dans l'aspiration à renvoyer une image positive et agréable. Comme enveloppe vivante de notre corps, la peau exprime toutes les émotions et tensions qui s'exercent sur l'individu : joie, tristesse, stress, peur... Ainsi, toute altération esthétique de la peau peut constituer une altération de l'image de soi et avoir des répercussions psychologiques et relationnelles (Gassia *et al.*, 2007).

Dans nos sociétés actuelles et largement véhiculée par la culture médiatique, la notion d'une belle peau signifie avoir une peau séduisante, jeune, lisse et saine. Les marques de vieillissement, telles les rides du visage, ou de fatigue, comme les cernes, sont mal acceptées car elles ne correspondent pas à l'idéal social. Perçues comme une dégradation et une détérioration de l'enveloppe corporelle, et par extension de la personne elle-même, elles doivent être corrigées de façon artificielle afin de redonner un semblant de jeunesse et de dynamisme (Pons-Guiraud, 2010).

Face à ce dénigrement d'un processus pourtant naturel et physiologique, le vieillissement cellulaire, il devient essentiel de lutter contre et d'adapter son comportement

à la recherche permanente de la jeunesse. Cette préoccupation peut alors déformer l'image de soi et mener à l'usage d'artifices cosmétiques ou esthétiques : crèmes « antirides » pour peaux matures, soins spécifiques antitaches, compléments alimentaires antioxydants, injections de produits de comblements des rides, peelings, liftings, etc... (Thioly-Benssousan, 2009). Face au marketing agressif des soins anti-âge et à la pression médiatique, notamment dans la presse féminine, un grand nombre d'individus peut se sentir inadapté socialement en raison de leur apparence. Focalisées sur leurs « défauts », ils ne seront satisfaits qu'après l'avoir corrigé, ne parvenant pas à prendre du recul sur la réelle nécessité d'intervenir. Ces comportements peuvent devenir obsessionnels, névrotiques et mener à des déformations de la perception de soi et à des troubles psychiatriques tels que la dysmorphophobie, crainte permanente et obsédante d'être laid ou malformé, et à des abus de recours aux interventions de chirurgie esthétique (Gassia *et al.*, 2009).

Conjurer les effets néfastes du temps apparaît donc être un moyen de se sentir « bien dans sa peau », parfois au détriment du respect du corps.

2.3. Différents types de peau

En fonction des caractéristiques de la peau, on distingue classiquement trois types de peau : normale, sèche ou grasse. Certaines peaux seront qualifiées de mixtes lorsqu'elles combinent des zones sèches et des zones grasses. La notion de peaux sensibles ou réactives peut s'appliquer à toutes les peaux, indépendamment de leurs caractères gras, secs ou normaux.

2.3.1. La peau normale

Une peau normale est douce au toucher, souple, uniforme et sans imperfection apparente. Très rare à l'âge adulte, c'est la peau de l'enfant avant la puberté. Le teint est clair, idéalement vascularisé, et sans brillance excessive ni sécheresse, en raison de la production adéquate de sébum par les glandes sébacées. Le grain de peau est fin avec des pores peu ou pas visibles. Le processus de kératinisation donne une couche cornée homogène, fonctionnelle et bien structurée (Dubois, 2007).

2.3.2. La peau grasse

L'apparence grasse de la peau est liée à l'abondance et à la nature du sébum excrété à la surface de la peau par les glandes sébacées. Stimulées par les androgènes, les glandes sébacées produisent alors le sébum en grande quantité (hyperséborrhée) et grossissent, ce qui fait apparaître les pores dilatés au niveau de la surface de l'épiderme. Deux types de peaux grasses sont distingués selon l'écoulement du sébum. Lorsque le sébum s'écoule, on parle de séborrhée fluente. A l'inverse, lorsque le sébum reste emprisonné dans la glande sébacée, on parle de séborrhée rétentionnelle.

La peau grasse se rencontre le plus fréquemment dans un contexte de changements hormonaux : adolescents, jeunes adultes, femmes enceintes, pré-ménopause... L'excès de sébum lui donne un aspect luisant, notamment sur le front, les ailes du nez et le menton. Dans de nombreux cas, diverses formes d'acné peuvent se développer. Une peau grasse est épaisse, bien hydratée et recouverte d'un film gras protecteur. Elle est moins sensible aux facteurs extérieurs, au dessèchement, au stress et, de ce fait, moins sujette aux rides et aux marques du vieillissement (Saint-Léger, 2003).

2.3.3. La peau sèche

La peau sèche est une peau qui manque de lipides, d'eau ou des deux. D'autres facteurs peuvent avoir leur importance comme le rayonnement ultraviolet, la pollution ou les conditions climatiques.

Elle se caractérise par une tendance à la déshydratation de la couche cornée, en raison de sa faible épaisseur et d'un défaut de sécrétion sébacée. Le film hydrolipidique protecteur de la peau est alors inadapté et rend la peau vulnérable à tous types d'agressions, comme le froid, le rayonnement solaire, les savons inadaptés... Plusieurs facteurs sont impliqués dans le manque de lipides et d'eau : l'âge, qui entraîne un affinement de la peau et une baisse de son hydratation, le contexte hormonal, un déséquilibre de la composition du ciment intercellulaire de la couche cornée ou encore une vascularisation défailante (Estrade, 2006).

Les personnes ayant la peau sèche éprouvent une sensation de tiraillement ou de picotements. Le toucher est rêche et rugueux, accompagnée parfois d'une desquamation irrégulière ou de craquelures. La peau sèche peut être constitutive, comme souvent chez des peaux pâles, minces, fragiles, supportant mal le soleil ou sensibles au froid (tendance aux gerçures) ou à la sécheresse de l'air ambiant.

La sécheresse cutanée entraîne souvent une tendance à l'atopie, à l'eczéma et aux irritations. En effet, en raison de l'altération de la barrière protectrice cutanée, les allergènes présents dans l'environnement pénètrent aisément dans l'épiderme. Ils stimulent alors le

système de défense immunitaire qui réagit de façon excessive, ce qui entraîne alors démangeaisons, inflammation, suintements et rougeurs (Guimberteau *et al.*, 2009).

2.3.4. La peau mixte

La peau mixte présente simultanément des zones grasses et des zones normales ou sèches. Les zones grasses sont localisée sur la zone appelée zone médiane ou zone T : le front, le nez et le menton. Les zones normales ou sèches sont plutôt localisées au niveau des joues, des tempes et des maxillaires (Estrade, 2006). C'est une peau déséquilibrée, changeante et facilement agressée et irritée.

2.3.5. La peau sensible ou réactive

La notion de sensibilité cutanée est indépendante de son caractère gras, mixte ou sec. C'est une peau facilement irritable, sujette aux rougeurs, tiraillements ou à la couperose. La peau réactive est à différencier de la peau atopique : l'atopie relève d'un mécanisme immunologique nécessitant l'intervention d'allergènes, tandis que la peau réactive réagit de manière excessive sans mécanisme immunitaire.

Son seuil de tolérance est très abaissé par rapport à une peau normale, ce qui majore sa vulnérabilité aux facteurs extérieurs (Schill *et al.*, 2008).

2.4. Vieillissement de la peau

Le vieillissement cutané est un processus physiologique défini par un ensemble d'altérations du revêtement cutané survenant avec les années. On distingue trois types de vieillissement : intrinsèque, lié aux caractéristiques de l'individu, extrinsèque, notamment induit par l'exposition au soleil, et hormonal (Prost-Squarcioni *et al.*, 2008).

2.4.1. Vieillissement cutané intrinsèque

Le vieillissement intrinsèque, également appelé chronologique, se caractérise par une atrophie de l'ensemble des constituants de la peau. Six facteurs ont été mis en évidence pour expliquer les changements physiologiques et histologiques de la peau au cours du vieillissement cutané (Figure 8):

- les erreurs de réplication de l'ADN,
- l'espérance de vie cellulaire déterminée par les gènes (« l'horloge biologique » de la peau),
- la perte des télomères des chromosomes avec l'âge,
- les réactions radicalaires,
- les déséquilibres enzymatiques,
- la glycosylation des protéines du tissu cutané.

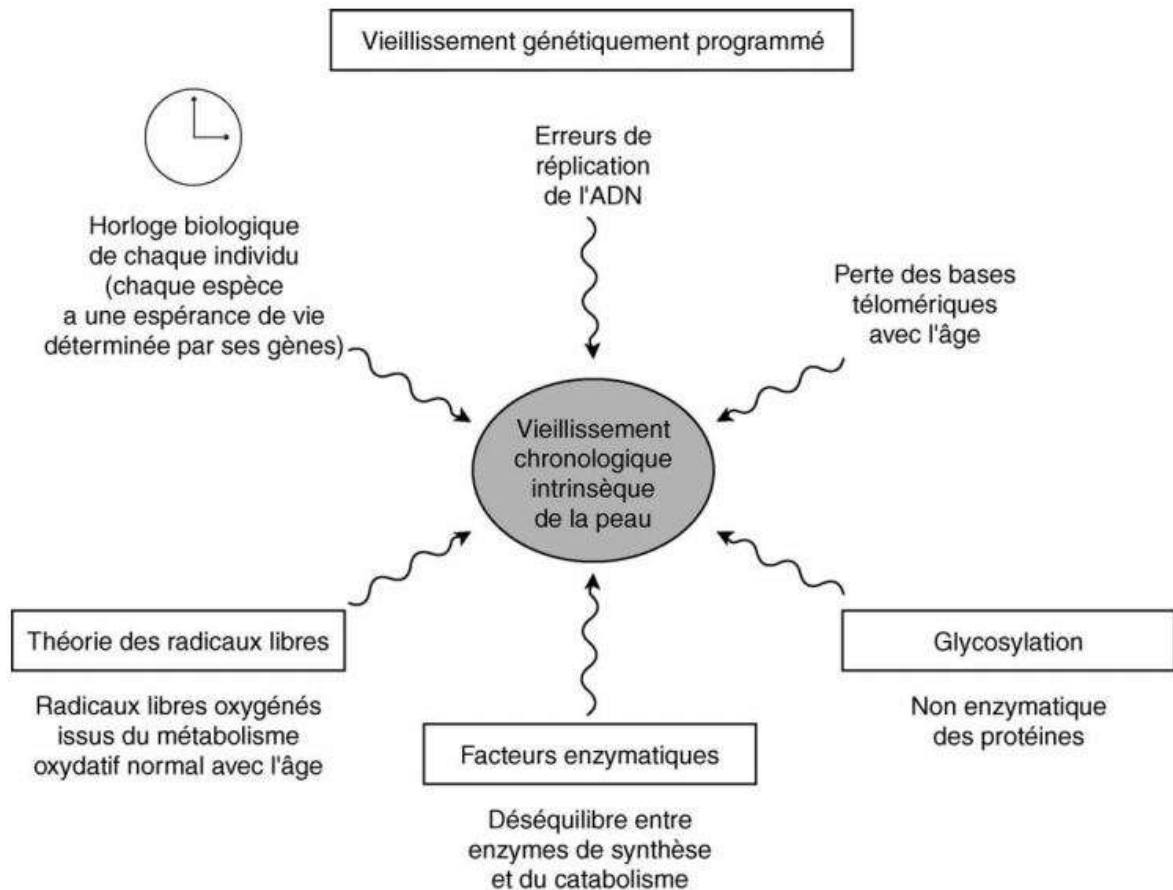


Figure 8. Facteurs du vieillissement intrinsèque de la peau (Boisnic et Branchet, 2005)

Les trois premiers facteurs sont relatifs aux déterminants génétiquement programmés, propres à chaque individu (Boisnic et Branchet, 2005). Chacune de nos cellules est programmée pour son activité spécifique et, en parallèle, a une espérance de vie déterminée par la constitution spécifique de son ADN et par sa capacité de réplication cellulaire. Les mutations aléatoires de l'ADN entraînent des anomalies dans sa transcription, ce qui détourne les cellules de la peau de leur rôle premier et créent ainsi des altérations des processus cellulaires.

Le facteur génétique serait également impliqué dans un autre mécanisme important du vieillissement : la perte progressive des télomères, régions non-codantes de l'ADN situés aux extrémités des chromosomes permettant le maintien de l'intégrité du génome. Lorsque les télomères sont lésés, une enzyme particulière, la télomérase, permet de réparer ces pertes chromosomiques. Cependant les fibroblastes ne possèdent pas de télomérase, ils ne disposent d'aucun moyen de réparation de l'ADN. En cas de perte des télomères sans réparation, la cellule l'interprète comme une corruption de son ADN, entre en sénescence et stoppe sa croissance. Dans la peau, cette perte progressive des télomères entraînerait un blocage des fibroblastes dermiques, sénescents, incapables de synthétiser la matrice extracellulaire (Passeron et Ortonne, 2003).

La variation d'expression des gènes des cellules cutanées induit également un déséquilibre entre l'activité des enzymes de synthèse des éléments de la peau et celles de leur dégradation. Par exemple, l'activité des collagénases, enzymes dégradant le collagène, est augmentée lors du vieillissement de la peau, alors que l'activité de synthèse du collagène reste la même. Celles-ci sont alors responsables de la dégradation des faisceaux de collagène du derme et donc d'une perte de densité cutanée (Revuz, 2009).

A côté du déterminant génétique, il faut considérer que la cellule est en permanence soumise à des pressions et à un changement de son environnement, ce qui la conduit à continuellement s'adapter (Khayati, 2009). Avec le temps, cette réponse d'adaptation devient moins performante et s'achève par la modification ou la mort de la cellule.

Les radicaux libres, cause du stress oxydatif, ont un rôle important dans ce processus. Ils peuvent être générés par les cellules dans le cadre de leur activité normale, notamment lors de la respiration mitochondriale ou lors du catabolisme des bases puriques, ou lors de phénomènes anormaux, comme les situations inflammatoires (Boisnic et Branchet, 2005). Très instables, les radicaux libres entraînent des réactions radicalaires en chaîne impliquant les molécules environnantes, qui deviennent à leur tour des radicaux réactifs. Les principales cibles de ces radicaux sont les protéines, les membranes cellulaires et l'ADN. Ils ont la faculté de dépolymériser les protéines du collagène et de l'élastine, d'oxyder les acides gras des membranes cellulaires et d'induire des mutations génétiques. Avec l'âge, les capacités de défenses vis-à-vis des radicaux libres diminuent, ce qui se traduit par une modification et une dégradation des tissus cutanés.

Enfin, un phénomène de glycosylation non enzymatique, spontané des protéines se produit dans la peau au cours du temps. La glycosylation des protéines est une réaction de fixation irréversible d'un sucre (en général le glucose) sur le groupement aminé d'une protéine (Petsko *et al.*, 2008). Elle s'effectue sur le collagène et l'élastine en particulier, et entraîne leur rigidification et réorganise leur architecture. Il en résulte une perte d'élasticité et de souplesse de la peau. La glycosylation protéique est un processus étroitement lié au

vieillessement induit par les réactions radicalaires : une fois glycosylées, les protéines peuvent se comporter comme des radicaux libres et déclencher des processus de stress oxydatif.

2.4.2. Vieillessement cutané extrinsèque

Le vieillissement cutané extrinsèque est l'altération des tissus cutanés par des facteurs environnementaux, tels que l'exposition aux rayons ultraviolets, et comportementaux.

Le vieillissement causé par les ultraviolets (UVB principalement), ou photovieillessement ou vieillissement actinique, est le facteur environnemental prédominant. Les principales altérations ont lieu au niveau du derme et comprennent une diminution et une fragmentation des fibres collagènes (héliodermie) et l'accumulation de fibres élastiques anormales (élastose). Les conséquences visibles de l'héliodermie sont l'apparition de taches pigmentaires, les éphélides et les lentigos, de télangiectasies et de rides. La peau s'épaissit, devient plus sèche et prend une coloration jaunâtre. Chez les patients de phénotype clair ou très clair, la peau, surtout celle du visage et du cou apparaît plutôt érythémateuse, avec de petits vaisseaux sanguins visibles et parsemée d'éphélides sur le dos.

Au contraire, chez des patients de phénotype plus mat, bronzant facilement, la peau prend un aspect épaissi et une coloration jaunâtre la faisant ressembler à une peau de citron (on la qualifie alors de peau citréine) et prend l'apparence de cuir, notamment au niveau de la nuque (Leccia, 2006).

Le tabagisme constitue également un facteur de vieillissement cutané prématuré, qui intensifie le vieillissement cutané photo-induit, et en particulier l'élastose. Le tabac agit au niveau de plusieurs éléments de la peau : il diminue la vascularisation superficielle, engendre une production importante de radicaux libres et perturbe l'action des œstrogènes. La peau prend un aspect grisâtre, terne et prématurément ridé chez les individus fumeurs (Dahan et Michaud, 2006).

Enfin, les travaux d'études actuels portent sur l'impact de la pollution atmosphérique sur le vieillissement cutané. Il reste cependant difficile à évaluer en raison de son intrication avec les autres facteurs de vieillissement et à la multitude d'agents polluants présents dans l'environnement. Des effets irritants, immunologiques, une modification des lipides et une perte d'hydratation de la peau ont été mis en évidence (Khayati, 2009). Par ailleurs, il a été prouvé que l'ozone déclenche des réactions d'oxydation des lipides membranaires, suivies d'une production importante de radicaux libres.

2.4.3. Vieillessement cutané hormonal

L'impact hormonal sur le vieillissement cutané touche en grande majorité les femmes, soumises en permanence à des variations hormonales et à de brusques changements hormonaux pendant la ménopause. En effet, après la ménopause, la carence en œstrogènes modifie certains aspects du vieillissement cutané (Prost-Squarcioni *et al.*, 2008).

Les œstrogènes agissent en se fixant sur des récepteurs cellulaires situés sur les fibroblastes, les kératinocytes, les parois vasculaires et les glandes sébacées. Toute baisse du taux circulant d'œstrogènes entraîne une diminution de la stimulation de ces cellules, donc une baisse de synthèse des constituants de la matrice extracellulaire, de la sécrétion sébacée et une altération de la vascularisation cutanée.

En raison de la diminution d'activité des fibroblastes, la teneur en collagène, fibres élastiques et acide hyaluronique de la peau baisse, ce qui provoque un amincissement de l'épaisseur de la peau. Elle devient plus fragile et plus réactive avec l'âge (Leccia, 2006). Cette fragilité est accentuée par la baisse de la sécrétion sébacée, entraînant une diminution des triglycérides et des acides gras à la surface de l'épiderme, ce qui rend le film hydrolipidique protecteur de la peau insuffisant.

Enfin, les œstrogènes contribuent également à la pigmentation de la peau en régulant la production de mélanine par les mélanocytes (Boisnic et Branchet, 2005). La carence œstrogénique induit alors une baisse de la pigmentation des téguments et leur donne un aspect plus pâle. La pâleur cutanée peut être soulignée par la baisse de la vascularisation superficielle, qui donne parfois un profil « exsangue » à la peau du visage chez les personnes âgées.

3. CADRE REGLEMENTAIRE APPLICABLE AUX PRODUITS DE COMPLEMENT DES RIDES

Les produits injectables de comblement des rides répondent à la définition d'un dispositif médical invasif chirurgical long terme, puisqu'ils sont introduits de manière invasive dans la peau, à l'aide d'une seringue, et sont destinés à demeurer en place pendant une période d'au moins trente jours (Rivelieulx De Varax O., 2011).

A ce titre, l'usage, la fabrication et la surveillance des produits injectables de comblement des rides sont encadrés par plusieurs textes de référence :

- la directive 90/385/CEE du 20 juin 1990 qui concerne les dispositifs médicaux implantables dont les dispositifs médicaux implantables actifs,
- la directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux,
- le décret n°95-292 du 16 mars 1995 correspondant à la traduction en droit français de la directive 93/42/CEE,
- la loi n°98-535 du 1^{er} juillet 1998 relative à la veille sanitaire et au contrôle des produits de santé,
- la directive 2007/47/CE du Parlement européen et du Conseil du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE et concernant le rapprochement des législations des états membres,
- les articles 1, 5 et 57 de la loi HPST (Hôpital, patients, santé et territoires) n°2009-879 du 21 juillet 2009,
- la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé.

3.1. Les directives européennes

L'harmonisation des règles relatives à la sécurité, à l'encadrement et à la performance des dispositifs médicaux a conduit la Communauté Economique Européenne à produire des directives législatives et réglementaires. Cette législation harmonisée entre les états membres garantit la libre circulation des dispositifs médicaux au sein de la communauté européenne, tout en leur assurant un niveau de sécurité important (Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie, 2002).

Au vu des disparités entre les différents pays européens en matière de réglementation, ces directives ont amené dans certains cas à une simple adaptation de l'existant ou dans d'autres à la création de nouvelles lois et nouveaux règlements.

Le défi était donc d'établir des normes applicables et transposables par tous les états membres, sans pour autant diminuer le niveau de sécurité préexistant (PIPAME, 2011).

3.1.1. Directive 90/385/CEE

La directive 90/385/CEE applicable à partir du 1^{er} janvier 1993, définit les notions de dispositif médical, dispositif médical actif et dispositif médical implantable (Rivelieulx De Varax O., 2011).

La directive repose sur les principes de la nouvelle approche en matière d'harmonisation technique et de normalisation. Le terme « nouvelle approche » définit une nouvelle manière d'aborder et d'élaborer les directives européennes : les anciennes directives imposaient aux fabricants des moyens techniques précis et stricts, alors que la nouvelle approche leur permet de choisir la méthode de fabrication de leurs produits et donne un cadre législatif et réglementaire global (Commission Européenne, 2010b).

Les directives de la nouvelle approche définissent des exigences essentielles (EE) auxquelles le fabricant doit se conformer. La directive 90/385/CEE met l'accent sur la sécurité et la protection de la santé du patient :

- ils doivent être conçus et fabriqués de telle manière que leur utilisation ne compromette pas l'état clinique et la sécurité des patients,
- ils ne doivent pas présenter de risques pour ceux qui les implantent, lorsqu'ils sont implantés dans les conditions et aux fins prévues.

Cette directive impose également la présence du marquage CE sur les dispositifs médicaux, qui peuvent ainsi circuler librement dans tous les pays de la Communauté Européenne (cf partie marquage CE).

3.1.2. Directive 93/42/CEE

La directive 93/42/CEE est entrée en vigueur le 12 juillet 1993. Son champ d'action est beaucoup plus large que celui de la directive 90/385/CEE. En effet, elle s'applique à tous les dispositifs médicaux et les définit de façon précise : en tant que produits de santé, leur définition doit être clairement énoncée dans le Code de la Santé Publique (CSP).

La définition actuelle en vigueur est inscrite à l'article L.5211-1 du CSP :

« On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs. » (Légifrance, 2010a).

A la différence des médicaments, on ne parle pas d'indication pour un dispositif médical, mais plutôt de performances pour l'utilisation qui en est faite. Ces performances doivent être fournies par le fabricant, sur l'étiquetage de ses produits et sur les notices d'utilisation.

La directive 93/42/CEE précise également les finalités de l'utilisation des dispositifs médicaux :

- « Diagnostic, prévention, contrôle, traitement ou atténuation d'une pathologie,
- Diagnostic, contrôle, traitement ou compensation d'un handicap,
- Etude, remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- Maîtrise de la conception. »

Les dispositifs injectables de comblement des rides correspondent à cette définition : leur action principale n'est pas obtenue par un moyen pharmacologique, immunologique ou métabolique et leur utilisation a pour but la modification de l'anatomie du patient.

Un des points fondamentaux de cette directive est également l'obtention du marquage CE nécessaire à leur mise sur le marché et à leur libre circulation.

3.1.3. Directive 2007/47/CE

La directive 2007/47/CE modifie certains aspects de la directive 93/42/CEE. Elle précise notamment la définition de « données cliniques », en tant que « informations relatives à la sécurité et aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation clinique d'un dispositif ». C'est en particulier dans l'annexe X que les exigences générales en matière d'évaluation clinique sont exposées.

Ces investigations cliniques doivent provenir :

- des investigations menées sur le produit concerné,
- d'investigations ou de publications citées dans la littérature scientifique d'un dispositif médical similaire au dispositif concerné, leur équivalence ayant été démontrée.

Il paraît cependant difficile d'évaluer cliniquement un produit en se basant sur les données de produits similaires. C'est pourquoi l'annexe X ajoute une exigence supplémentaire au fabricant : pour les dispositifs médicaux implantables et les dispositifs de classe III, les investigations cliniques doivent systématiquement être réalisées, « sauf si le recours aux données cliniques existantes peut être dûment justifié ». L'essai clinique devient donc une règle obligatoire, avec la possibilité néanmoins d'y déroger sur justificatif (AFSSAPS, 2010b).

Certains produits de comblement des rides étant considérés comme appartenant à la classe III, les fabricants devront satisfaire à cette exigence en réalisant des analyses cliniques.

De nouvelles exigences essentielles apparaissent dans la directive 2007/47/CE, en particulier en ce qui concerne le mésusage potentiel des dispositifs médicaux.

L'objectif principal est de réduire, dans la mesure du possible, le risque d'une erreur d'utilisation due aux caractéristiques ergonomiques du dispositif et à l'environnement dans lequel le dispositif doit être utilisé. Pour cela, il est nécessaire de rassembler toutes les informations techniques et les expériences des professionnels de santé habitués à l'utilisation des dispositifs médicaux, ceci grâce aux réseaux de matériovigilance, à la veille sanitaire, aux réseaux-sentinelles et à la communication médicale (Journal officiel de l'Union européenne, 2007).

La nécessité de connaître l'état de santé et la condition physique des utilisateurs auxquels les dispositifs sont destinés est également apparue : primo-utilisateurs, personnes handicapées, pathologies multiples...

3.2. Conversion en droit français des directives européennes

La transposition est l'acte obligatoire par lequel un état membre de l'Union européenne insère dans son système juridique une règle de droit demandée pour remplir les objectifs d'une directive de l'Union européenne. Elle se fait par le biais de lois, décrets et ordonnances.

Les directives 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs et 93/42/CEE relative aux DM ont été transcrites en droit national dans un même texte de transposition : la loi n°94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale, chapitre III.

Cette transposition s'est accompagnée de la création de 7 articles du Code de la Santé Publique. De cette loi n°94-43 du 18 janvier 1994 vont découler plusieurs décrets d'application, dont le décret n° 95-292 du 16 mars 1995 relatif aux dispositifs médicaux, qui explicite le champ d'application, la classification et les conditions de mise en service des dispositifs médicaux.

Il a ensuite été complété par le décret n° 96-32 du 15 janvier 1996 relatif à la matériovigilance. Ce décret définit la matériovigilance comme étant :

« La surveillance des incidents ou des risques d'incidents pouvant résulter de l'utilisation de dispositifs médicaux mis sur le marché. Elle accompagne la mise en place des nouvelles règles de mise sur le marché des dispositifs médicaux, adoptées par les états membres de l'Union Européenne (le marquage CE) selon des directives européennes. La matériovigilance comporte le signalement, l'enregistrement, l'évaluation et l'exploitation des informations signalées dans un but de prévention. » (Légifrance, 1996).

On peut également citer la loi n°98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle des produits de santé destinés à l'homme, même si ce n'est pas la transposition d'une directive européenne en droit français (Légifrance, 1998).

Cette dernière a récemment été renforcée par la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011, qui a pour objet de réorganiser le système de sécurité sanitaire des produits de santé en accentuant la sécurité des patients et l'accès aux progrès thérapeutiques. Le titre IV de la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 est consacré en intégralité aux dispositifs médicaux : il instaure un encadrement de la publicité pour les dispositifs médicaux et propose une démarche d'amélioration continue de la qualité et de la sécurité de leur utilisation (Ordre National des Pharmaciens, 2012).

Cette loi fait disparaître l'AFSSAPS au profit de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), qui aura davantage de missions et de pouvoirs de sanction.

3.3. Mesures imposées par la loi HPST

La loi HPST est un projet global d'organisation hospitalière et sanitaire applicable à l'ensemble du territoire français. Elle prévoit la mise en place d'une offre de soins de qualité, accessibles à tous, satisfaisant à l'ensemble des besoins de santé (Ministère de la Santé et des Sports, 2010).

Les articles 1 et 5 sont axés sur l'amélioration de la qualité de la prise en charge et de la sécurité des soins. Une gestion des risques doit être mise en place, en particulier dans le cadre de l'utilisation des dispositifs médicaux via la matériovigilance (Ministère de la Santé et des Sports, 2009).

L'article 5 précise les modalités de remboursement des prestations faisant intervenir un dispositif médical et souligne la nécessité d'éviter les dépenses inutiles engendrées par un non-respect de la déontologie médicale ou des règles de bonnes pratiques.

L'article 57 impose à tous les professionnels de santé de remettre une information écrite préalable précisant le tarif des actes effectués ainsi que la nature et le montant de l'éventuel dépassement d'honoraire facturé (Légifrance, 2012).

3.4. Classification des DM émanant des directives

Les dispositifs médicaux forment un ensemble très hétérogène : de la sonde au pacemaker, du coussin de prévention des escarres aux appareils d'imagerie, en passant par le sujet qui nous intéresse, les produits injectables de comblement des rides.

Au vu de cette variété de produits, il apparaît primordial de les classer en catégories homogènes.

Les dispositifs médicaux peuvent d'une part être répartis en catégories en fonction de leur finalité :

- Les dispositifs médicaux implantables actifs :

Le Code de la Santé Publique les définit comme dépendants d'une source d'énergie électrique ou toute autres source d'énergie que celle générée par le corps humain ou la pesanteur. Ils sont conçus pour être implantés dans le corps ou dans un orifice naturel et y rester après l'intervention.

On peut citer en exemple de dispositifs médicaux implantables actifs les pacemakers et les implants cochléaires.

- Les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* :

Ils constituent une catégorie à part car ils ne sont pas destinés à être utilisés directement chez l'homme, mais pour les examens d'échantillons provenant d'un corps humain. Cette catégorie regroupe les réactifs, matériaux d'étalonnage, instruments, appareils destinés à être utilisés spécifiquement dans des examens *in vitro*.

Leur finalité est de fournir des informations sur un état physiologique ou pathologique, détecter des anomalies congénitales, contrôler des mesures thérapeutiques ou encore analyser la compatibilité d'un greffon avec son receveur.

Ces dispositifs médicaux sont en grande partie destinés à être utilisés par les biologistes, mais également par le patient lui-même : c'est le cas des lecteurs de glycémie utilisés pour l'auto surveillance du diabète (Poyet A., 2003).

- Les dispositifs médicaux fabriqués sur mesure :

Ils ne sont pas fabriqués en série, mais pour un patient en particulier. Les fabricants de dispositifs médicaux sur mesure doivent obligatoirement être déclarés à l'ANSM pour mettre leurs produits sur le marché. L'ANSM met à disposition la liste de ces fabricants déclarés afin de permettre aux prescripteurs de vérifier si les fabricants avec lesquels ils sont en relation remplissent leurs obligations réglementaires.

A titre d'exemple, les semelles orthopédiques, les prothèses dentaires ou les manchons de contention sont des dispositifs médicaux sur mesure.

D'autre part, les dispositifs médicaux sont habituellement classés en fonction de leur niveau de risque pour le patient : risque infectieux, risque opératoire et chirurgical, hémocompatibilité. Cette classification, précisée à l'article 9 de la directive 93/42/CEE, différencie quatre classes de dispositifs médicaux (Tableau 2).

Tableau 2. Classification des dispositifs médicaux (Eurasanté, 2007)

Exemples de dispositifs médicaux, par classes (à titre indicatif)			
Classe	Risques	Critères	Exemple
I	Risque potentiel faible	Les dispositifs non invasifs, les dispositifs invasifs destinés à un usage temporaire (moins de 60 minutes), les instruments chirurgicaux réutilisables.	Lits médicaux, stéthoscopes
Ila	Risque potentiel modéré	Les dispositifs invasifs destinés à un usage court (entre une heure et 30 jours), les dispositifs non invasifs destinés à conduire du sang, des tissus ou liquides corporels, des gaz.	Sondes urinaires, gants chirurgicaux
Ilb	Risque potentiel élevé	Les dispositifs invasifs destinés à un usage long terme (plus de 30 jours), les poches à sang.	Sutures non résorbables, préservatif
III	Risque potentiel critique	Les dispositifs implantables actifs, les dispositifs invasifs long terme utilisés pour la contraception ou la protection contre les infections sexuellement transmissibles, les dispositifs médicaux implantables long terme en contact avec le cœur, le système nerveux central.	Sutures résorbables, prothèse de hanche

Cependant, il n'est pas toujours simple de déterminer à quelle classe appartient tel ou tel dispositif médical. C'est pourquoi en cas de litige, le Code de la Santé Publique missionne l'ANSM de trancher et de fixer la classe dont relève le dispositif en cause (Code de la Santé Publique, 2012).

Les critères utilisés pour déterminer de quelle classe relève un dispositif médical sont exposés dans la directive européenne 93/42/CEE, transposée en droit français dans les articles R. 665-1 à R. 665-47 du Code de la Santé Publique. Il existe 19 règles de classement des dispositifs médicaux détaillées dans l'annexe IX de cette directive, qui s'appliquent différemment suivant la destination des dispositifs (Légifrance, 2006).

Le premier critère utilisé est le caractère invasif ou non du dispositif médical : les règles 1 à 4 s'appliquent aux dispositifs non invasifs, les règles 5 à 8 s'appliquent aux dispositifs invasifs et les règles 9 à 19 sont des mesures particulières qui ne s'appliquent qu'à certains dispositifs médicaux précis.

Ainsi, dans l'ensemble des dispositifs non invasifs, on distingue :

- tous les dispositifs non invasifs font partie de la classe I,
- tous les dispositifs non invasifs destinés à conduire ou à stocker du sang, des liquides ou tissus corporels et ceux pouvant être raccordés à des dispositifs médicaux actifs appartiennent à la classe IIa,
- tous les dispositifs non invasifs visant à modifier la composition biologique ou chimique du sang, d'autres liquides corporels ou d'autres liquides destinés à être perfusés dans le corps appartiennent à la classe II b.

Dans le cas des dispositifs invasifs, un autre critère doit être pris en compte : la durée d'utilisation. Trois cas de figure sont possibles : l'usage temporaire (moins de 60 minutes dans le corps), l'usage à court terme (moins de 30 jours) et l'usage à long terme (plus de 30 jours) (Deville, 2010).

Ils sont donc classés de la manière suivante :

- tous les dispositifs destinés à un usage temporaire sont de classe I,
- tous les dispositifs destinés à un usage à court terme sont de classe IIa, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe jusqu'au tympan, ou dans les cavités nasales (ils relèvent alors de la classe I),
- tous les dispositifs destinés à un usage à long terme sont de classe IIb, sauf s'ils sont utilisés dans la cavité buccale jusqu'au pharynx, dans le conduit auditif externe jusqu'au tympan ou dans les cavités nasales (ils relèvent alors de la classe IIa),
- tous les dispositifs destinés à surveiller ou corriger une défaillance du cœur ou du système circulatoire central, à être en contact avec le système nerveux central ou à subir une transformation chimique dans le corps sont de classe III.

La directive 93/42/CEE a établi une hiérarchie dans ces règles de classification : si un dispositif relève de plusieurs règles, c'est la plus stricte qui s'applique.

En s'appuyant sur ces règles de classification, l'ANSM définit les produits de comblement des rides comme étant des dispositifs médicaux de classe IIb ou de classe III.

En effet, ils sont invasifs, introduits à l'aide de seringues au niveau du derme et persistent sous la peau pendant plusieurs mois (soit un usage à long terme), ils appartiennent donc à la classe IIb.

Cependant, certains produits visant à combler les rides sont injectés et destinés à subir une modification dans le corps : leur structure chimique est réorganisée dans le derme. Cette propriété leur confère par conséquent le statut de dispositif de classe III (Herault M., 2010).

3.5. Le marquage CE

3.5.1. Principe

Le marquage CE a été établi selon la directive 93/42/CEE et la certification EN 46000. Cette dernière s'applique exclusivement aux fabricants de matériels médicaux. Elle inclut toutes les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ainsi que les dispositions énoncées par les normes ISO 9000.

Le principe général du marquage CE est la conformité des dispositifs médicaux à des exigences de santé et de sécurité, les exigences essentielles (EE). Ils doivent être performants tout en assurant la sécurité des patients, des manipulateurs et des tierces personnes. La qualification d'un produit en tant que dispositif médical n'apporte aucune garantie d'efficacité et de sécurité, le dispositif médical doit obtenir un marquage CE pour prouver son innocuité, à l'exception des dispositifs de classe I (CF partie 5.2.1. Marquage d'un dispositif de classe I) (Poyet, 2003).

Par ailleurs, le marquage CE a été créé pour harmoniser toutes les normes nationales en un seul ensemble de règles européennes. De ce fait, lorsqu'un fabricant obtient un marquage CE apposé sur son produit (Figure 9), il est assuré de pouvoir le distribuer librement dans toute l'Union Européenne.



Figure 9. Pictogramme du marquage CE (HAS, 2009)

3.5.2. Obtention du marquage CE

Les directives 93/42/CEE et 2007/47/CEE constituent un cahier des charges à respecter par le fabricant, mais celui-ci a la liberté du choix des normes techniques qu'il considère devoir utiliser pour prouver la conformité et obtenir les certificats requis.

Selon la classe du dispositif médical que le fabricant souhaite mettre sur le marché, la procédure d'obtention du marquage CE est différente (Commission européenne, 2010a).

3.5.2.1. Marquage d'un dispositif de classe I

Cette classe regroupant des dispositifs peu invasifs et présentant un risque faible, la procédure s'y appliquant est moins stricte par rapport aux exigences essentielles (Figure 10). Le fabricant va lui-même certifier son produit. On trouve plusieurs appellations pour ce processus : « autocertification », « déclaration du fournisseur », ...

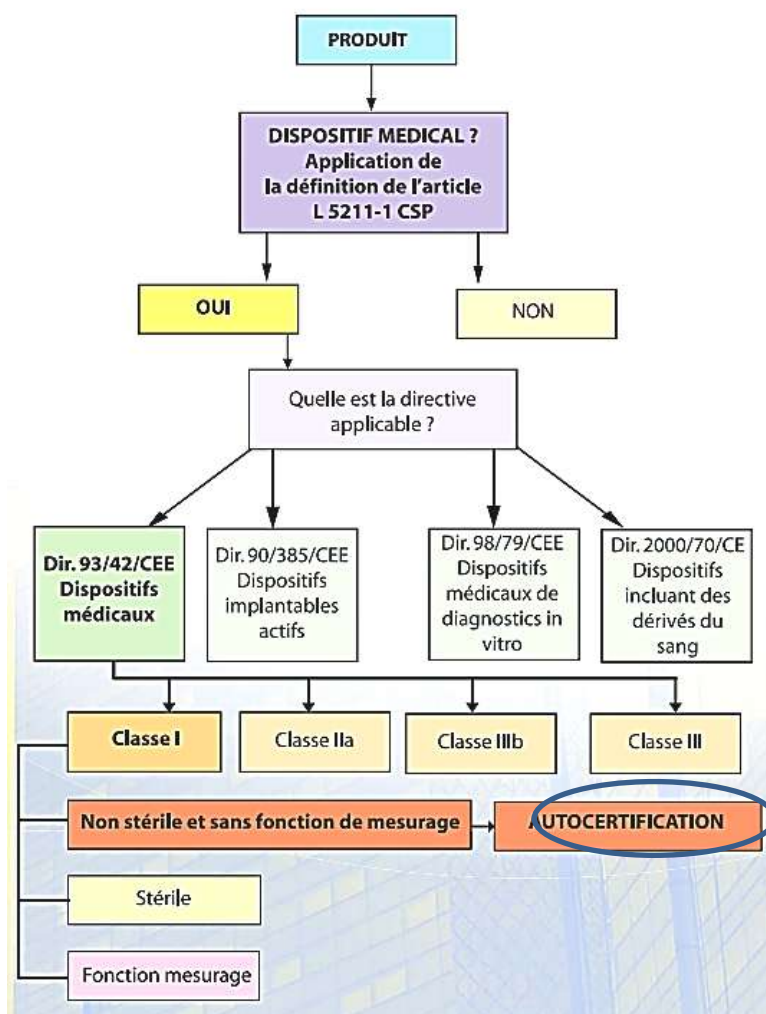


Figure 10. Arbre décisionnel de l'autocertification (Eurasanté, 2007)

Le fabricant donne, sous sa seule responsabilité, l'assurance écrite que son produit est conforme aux exigences spécifiées. Il déclare sur l'honneur la conformité de son produit par une déclaration officielle de conformité à l'ANSM et celle-ci peut faire l'objet de vérifications par les autorités compétentes, lors d'inspections. Il doit y joindre une documentation écrite qui comprend :

- la description du produit (fiche technique, documentation commerciale),
- les caractéristiques de conception,

- la méthode de fabrication et de contrôle,
- le résultat de l'analyse des risques,
- les résultats des études techniques et cliniques,
- le mode d'étiquetage,
- la notice d'utilisation (Eurasanté, 2007).

Pour éviter certaines dérives, il est rapidement apparu important de définir avec exactitude ce qu'était « un fabricant », c'est pourquoi le Code de la Santé Publique y a consacré un article (R. 5211-4) :

«Le fabricant est la personne, physique ou morale, responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif médical, en vue de sa mise sur le marché en son nom propre, que ces opérations soient réalisées par cette personne ou pour son compte par une autre personne. Les obligations qui s'imposent au fabricant en vertu du présent titre s'imposent également à la personne physique ou morale qui assemble, conditionne, traite, remet à neuf ou étiquette des dispositifs médicaux. Elles ne s'appliquent pas à la personne qui, sans être fabricant, assemble ou adapte pour un patient déterminé, conformément à leur destination, des dispositifs déjà mis sur le marché. »

3.5.2.2. Marquage des dispositifs de classe IIa, IIb et III

Contrairement au marquage des dispositifs médicaux de classe I, le fabricant ne peut utiliser de processus d'autocertification pour ceux relevant des classes IIa, IIb et III. Il doit faire appel à un organisme notifié auprès de la Commission de l'Union Européenne (AFSSAPS, 2005).

Ce dernier est chargé de réaliser des essais et audits sur les phases de conception et de fabrication du dispositif médical en vue de sa validation technique. Les organismes de certification européens sont répertoriés dans le Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE). En France, le seul organisme de certification approuvé par le gouvernement est le G-MED (Groupement pour l'Evaluation des DM). Mais d'autres organismes européens (Lloyd's Registrar Quality Assurance, TÜV-Rheinland, ...) peuvent intervenir sur le territoire français, le choix de l'organisme de certification étant laissé au fabricant (JOCE, 2003).

Le fabricant choisit le mode de preuve (défini dans la directive 93/42/CEE puis dans la directive 2007/47/CEE) le plus approprié en fonction de la classe du dispositif et de sa situation propre en matière d'organisation de la fabrication et de système d'assurance de la qualité. Les différentes procédures à utiliser par le fabricant sont résumées dans le tableau 3 :

Tableau 3. Tableau récapitulatif des lignes de conduites à suivre par le fabricant (AFSSAPS, 2010a)

Classe IIa	Annexe II point 3 (Système complet d'Assurance de la Qualité certifié par un organisme notifié) ou
	Annexe VII + Annexe IV (vérification CE, contrôle du produit par un organisme notifié) ou
	Annexe VII + Annexe V (Assurance Qualité de la production certifiée par un organisme notifié) ou
	Annexe VII + Annexe VI (Assurance Qualité du produit certifiée par un organisme notifié)
Classe IIb	Annexe II point 3 (Système complet d'Assurance de la Qualité certifié par un organisme notifié) ou
	Annexe III (Examen CE de type, dossier CE vérifié par un organisme notifié) + Annexe IV (vérification CE, contrôle du produit par un organisme notifié) ou
	Annexe III (Examen CE de type, dossier CE vérifié par un organisme notifié) + Annexe V (Assurance Qualité de la production certifiée par un organisme notifié) ou
	Annexe III (Examen CE de type, dossier CE vérifié par un organisme notifié) + Annexe VI (Assurance Qualité du produit certifiée par un organisme notifié) ou
Classe III	Annexe II point 4 (Système complet d'Assurance de la Qualité certifié par un organisme notifié) ou
	Annexe III (Examen CE de type, dossier CE vérifié par un organisme notifié) + Annexe IV (vérification CE, contrôle du produit par un organisme notifié) ou
	Annexe III (Examen CE de type, dossier CE vérifié par un organisme notifié) + Annexe V (Assurance Qualité de la production certifiée par un organisme notifié)

Le marquage CE est octroyé pour une durée de 5 ans, renouvelable. Pendant ces 5 années, le fabricant doit pouvoir fournir toutes les déclarations de conformité et les documentations techniques établies, ainsi que les décisions et rapports des organismes habilités ayant participé à ces procédures (Ghislain, 2011).

Bien que les procédures d'évaluation ne soient pas effectuées pour une durée déterminée, il ne peut être considéré comme définitif. En effet, l'évolution permanente des techniques et la modification du produit par le fabricant justifient une réévaluation périodique de sa conformité et de sa sécurité.

Ainsi, le fabricant doit mettre en place des audits de surveillance (Figure 11), encadrés soit par l'organisme de notification ayant délivré le marquage CE, soit par la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF). Le Ministère de la Santé peut retirer le marquage CE et prendre des mesures appropriées, telles que le retrait du produit du marché européen.

Le fabricant doit également mettre en place un système de matériovigilance : il doit désigner un correspondant de matériovigilance auprès du Ministère de la Santé, déclarer de façon systématique sous 24h tout incident ou risque d'incident pour les futurs utilisateurs du dispositif médical et assurer la traçabilité de toute unité fabriquée.

Procédure générale de partenariat fabricant-organisme notifié

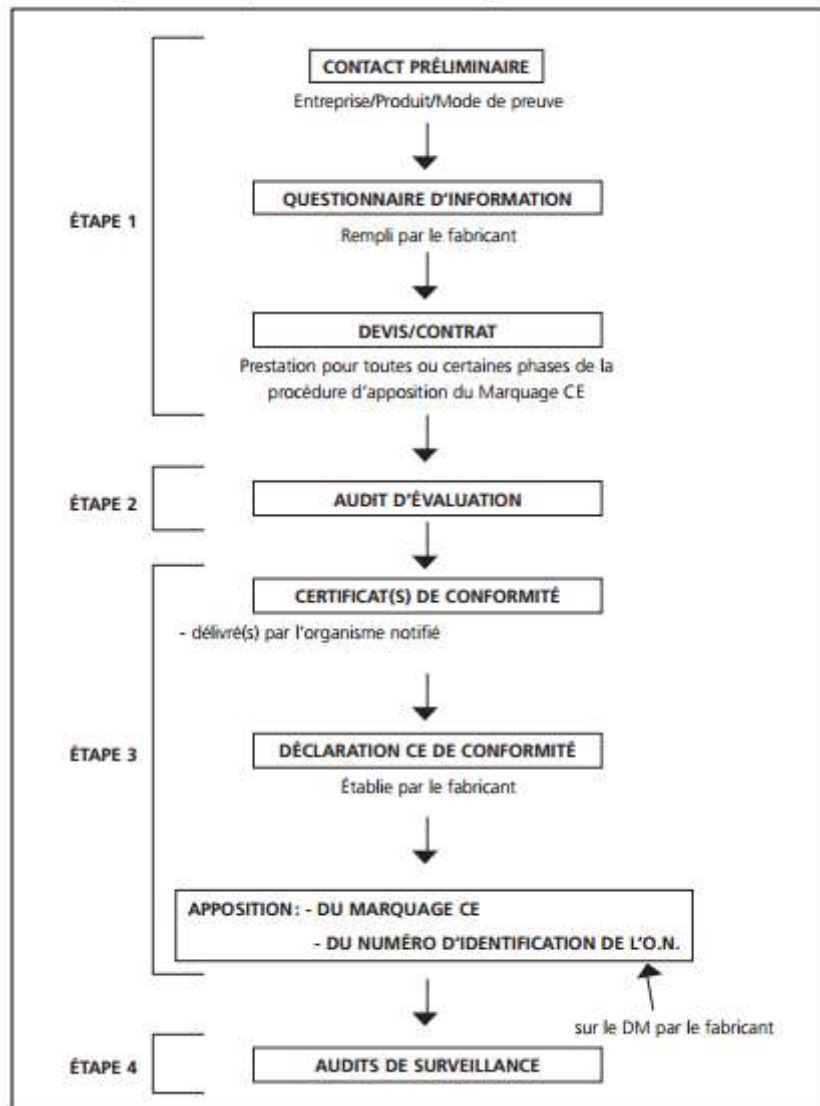


Figure 11. Schéma général de l'obtention du marquage CE (Eurasanté, 2007)

3.5.3. Responsabilité des différents acteurs du marquage CE

Depuis la conception d'un produit jusqu'à sa commercialisation, de nombreux acteurs interviennent. Il est donc nécessaire de définir avec exactitude la responsabilité de chacun dans le processus.

3.5.3.1. L'ANSM

L'ANSM est une autorité sanitaire déléguée, placée sous la tutelle du ministre chargé de la santé. Elle a un droit de regard immédiat sur l'ensemble du processus conduisant à l'apposition du marquage CE. Deux départements interviennent dans l'évaluation des dispositifs médicaux : le département « surveillance du marché » et le département « vigilance ».

Le rôle de l'ANSM vis-à-vis du marché des dispositifs médicaux est multiple (Eurasanté, Guide pratique du marquage CE des dispositifs médicaux) :

- transposer les directives et veiller à leur application,
- désigner les organismes notifiés à la Commission Européenne et les inspecter,
- intervenir en cas de litige entre un fabricant et un tiers,
- centraliser et évaluer les données de vigilance,
- prendre les mesures de police sanitaires appropriées,
- se prononcer concernant les questions de classification,
- inspecter le fabricant.

En cas de non-respect des réglementations par un fabricant, l'ANSM est habilitée à demander le retrait du marché du produit, le cas s'est présenté plusieurs fois avec des produits de comblement des rides. Nous détaillerons cet aspect dans la partie 5.

3.5.3.2. Les organismes notifiés

Ils sont indépendants des autorités nationales et européennes, même si ce sont elles qui les désignent et doivent s'assurer que les directives sont correctement appliquées et que le dossier du fabricant est conforme. Lorsque ces organismes autorisent un produit à porter le marquage CE, leur responsabilité est engagée via un code numérique qui suivra le pictogramme « CE » (Figure 12). Ce code est le 0459 pour G-MED, un marquage CE délivré par l'organisme G-MED se présentera donc sous la forme suivante (G-MED, 2012) :



Figure 12. Marquage CE délivré par l'organisme G-MED (G-MED, 2012)

Tous les certificats délivrés par un organisme notifié doivent faire l'objet d'une déclaration aux hautes autorités (Commission Européenne et Ministère de la Santé). Ainsi, une traçabilité du marquage CE est possible.

3.5.3.3. *Le fabricant*

Lors de l'apposition du marquage CE, le fabricant engage sa seule responsabilité sur tous les aspects relatifs à son produit, de la conception à la mise sur le marché, même s'il sous-traite une ou plusieurs opérations.

Dans le cas où le fabricant est représenté par un mandataire dans les autres pays de l'Union Européenne, ce dernier devient le responsable légal dans ces pays (Eurasanté, 2007).

3.6. Autres référentiels applicables aux dispositifs médicaux

3.6.1. Normes

La nouvelle approche donne une part importante aux normes, elles ne sont cependant pas obligatoires pour satisfaire les exigences essentielles européennes. L'adhésion à un système normatif par un fabricant est donc un acte volontaire.

La norme fournit un ensemble de spécifications qui serviront de références au fabricant dans l'établissement de son dossier technique et donnent des garanties sur la qualité du processus de fabrication.

3.6.1.1. *Normes internationales : normes ISO*

L'abréviation ISO signifie "International Organization for Standardization". Elle est composée de représentants des organismes nationaux de plus de 150 pays qui élaborent ensemble des normes à l'échelle mondiale.

Les normes ISO ne s'appliquent pas uniquement au domaine de la santé : actuellement 19 000 normes sont répertoriées et réparties en fonction de leur domaine d'application par un codage ISO XXXXX (ISO, 2012). On peut citer, à titre d'exemple :

- les normes ISO relatives aux conditionnements des médicaments et dispositifs médicaux sont codées ISO 15378.

- les normes ISO relatives aux investigations cliniques sur les dispositifs médicaux sont codées ISO 14155.
- les normes relatives à la gestion des risques au cours de l'utilisation des dispositifs médicaux sont codées ISO 14971.
- les normes relatives à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux sont codées ISO 10993.

Concernant les produits de comblement des rides, l'ANSM et les agences sanitaires élaborent actuellement un référentiel spécifique d'application de la norme ISO 10993 (ANSM, 2011).

3.6.1.2. Normes européennes : normes CEN

L'abréviation CEN signifie « Comité Européen de Normalisation ». Ses 31 membres sont également membres de l'organisation ISO (Wikipédia, 2012).

Les normes émanant du CEN sont codées EN XXXXX. Dans le domaine des dispositifs médicaux, beaucoup de normes CEN sont élaborées en collaboration avec l'organisme ISO. Leur codage se présente alors sous la forme EN ISO XXXXX, par exemple (ISO, 2012) :

- EN 14155 s'applique à l'investigation clinique des dispositifs médicaux pour sujets humains,
- EN ISO 14971 s'applique à la gestion des risques au cours de l'utilisation des dispositifs médicaux,
- EN ISO 10993 s'applique à l'évaluation biologique des dispositifs médicaux.

Dans certains cas, les normes européennes sont utilisées dans le cadre des directives européennes de la nouvelle approche, qui s'accompagnent d'un mandat de normalisation délivré au CEN par la Commission Européenne. Elles ont alors un caractère obligatoire, leur application devient une condition à leur mise sur le marché (Rivelieux De Varax O., 2011). On les appelle alors « normes harmonisées » et font l'objet d'une publication au Journal Officiel des Communautés Européennes (JOUE).

Les normes européennes font l'objet d'un examen systématique (tous les 3 à 5 ans) à l'issue duquel elles sont maintenues, retirées de la collection, ou mises à jour. Ainsi, l'innovation technique ou médicale n'est pas freinée par des normes caduques.

3.6.1.3. Normes nationales : normes AFNOR

L'abréviation AFNOR signifie « Association Française de NORmalisation ». Elle est placée sous la tutelle du ministère chargé de l'Industrie.

Les normes établies par l'AFNOR sont codées NF (AFNOR, 2012). En cas d'élaboration via une norme préexistante internationale ou européenne, les codages se superposent :

- NF EN XXXXX s'il s'agit de la reprise d'une norme européenne,
- NF ISO XXXXX s'il s'agit d'une reprise d'une norme internationale,
- NF EN ISO s'il s'agit de la reprise d'une norme européenne reprenant elle-même une norme internationale.

3.6.2. Guidelines

Afin d'uniformiser la mise en œuvre par les fabricants des dispositions prévues par les directives européennes, la Direction générale de l'industrie de la Commission Européenne a publié des référentiels appelés MEDDEV (MEDical DEvice Guidelines) (ANSM, 2012a).

Ces guides donnent des lignes directrices pour l'application des directives européennes, mais leur application n'est pas obligatoire, ils proposent aux fabricants une interprétation des directives.

La version actuellement en vigueur est la version 2.4.1. de juin 2010. Elle explicite en particulier la conduite à tenir pour l'évaluation clinique des dispositifs médicaux et les règles de classification exposées dans l'annexe IX de la directive européenne 93/42/CEE (Commission Européenne, 2010c).

L'autre guide fréquemment utilisé dans le cadre de la conception et de la fabrication d'un dispositif médical est celui établi par le GHTF (Global Harmonization Task Force).

C'est un groupe de travail composé de représentants des autorités compétentes de différents pays (Europe, Etats-Unis, Canada, Australie et Japon) et des représentants de l'industrie. L'objectif est d'harmoniser les différentes législations relatives aux dispositifs médicaux (ANSM, 2012a).

Il est constitué de 4 sous-groupes dont l'un est consacré uniquement à la matériovigilance.

4. PRODUITS INJECTABLES DE COMPLEMENT DES RIDES

Les produits de comblement sont utilisés afin d'atténuer les rides faciales, principale conséquence du vieillissement de la peau, pour corriger les affaissements et dépressions creusant les traits du visage, ou pour redonner du volume à certaines zones du visage, comme les lèvres ou les pommettes. Le marché des produits de comblement propose un large éventail de produits, pouvant être utilisés de multiples façons afin de répondre au mieux aux demandes des patients.

4.1. Molécules disponibles sur le marché

Depuis quelques années, le nombre de molécules disponibles pour le comblement des rides a augmenté de façon spectaculaire. Actuellement environ 80 produits sont commercialisés en France par 25 fabricants différents (ANSM, 2011). Ceci permet diverses possibilités de traitement. En effet, chaque patient a des attentes différentes, chaque visage est différemment structuré et aucun produit de comblement ne peut prétendre être adapté à l'ensemble des indications.

Les fabricants cherchent en permanence à produire le produit de comblement idéal, qui pourrait répondre aux attentes des patients, tout en garantissant un minimum de risques et d'effets secondaires et satisferait à tous les critères énoncés dans le tableau 4 :

Tableau 4. Caractéristiques d'un produit de comblement idéal (Pons-Guiraud, 2011)

Obtention du marquage CE
Biodégradable
Biocompatible selon les exigences de la norme internationale ISO10993-1 :
- non irritant
- non sensibilisant
- non cytotoxique
- absence de toxicité systémique
- non pigmentogène
Facile à injecter
Peu douloureux
Sans risque de migration
Efficacité assez longue (1 à 2 ans)
Résultats naturels
Bonne tolérance :
- à court terme : peu d'effets secondaires immédiats ou minimes et rapidement réversibles
- à long terme : pas de granulomes à corps étranger
Délai de péremption long (2 ans environ)
Si possible, conservation à température ambiante
Bon rapport coût/efficacité

Il n'existe pas à ce jour de nomenclature permettant un classement des produits de comblement des rides. L'ANSM propose donc une classification de ces dispositifs dans le but d'améliorer l'information des professionnels et du public, en se basant sur les données de la littérature spécialisée.

Cette classification est basée sur le caractère résorbable ou non des produits utilisés : en fonction de la nature chimique de la molécule, la durée d'élimination par la peau sera différente.

Ces produits peuvent ainsi être classés en trois catégories principalement selon leur persistance dans l'organisme : les produits résorbables, lentement résorbables, non résorbables.

4.1.1. Produits résorbables

Les produits résorbables sont dégradables, c'est-à-dire qu'ils seront naturellement éliminés par l'organisme au bout de 3 à 6 mois. Ils sont également appelés « produits à faible potentiel de stimulation du fibroblaste », par opposition aux produits lentement résorbables et en raison de leurs propriétés pharmacologiques : ces produits corrigent les dépressions

cutanées par leur seul effet comblant, ils n'induisent pas d'activité fibroblastique (Dallara, 2008).

Deux molécules sont utilisées pour l'élaboration des produits de comblement résorbables : le collagène et l'acide hyaluronique.

4.1.1.1. Le collagène

Le collagène est une protéine synthétisée au niveau de la peau, plus précisément du derme, par les fibroblastes. La figure 13 présente les voies de biosynthèse en 7 étapes du collagène : il est formé à partir de trois chaînes polypeptidiques α sécrétées par les cellules puis assemblées en monomères de procollagène puis de tropocollagène (Lodish *et al*, 2005). Les monomères de tropocollagène se polymérisent ensuite en une structure appelée fibrille de collagène. L'assemblage de plusieurs fibrilles de collagène forme la fibre de collagène mature.

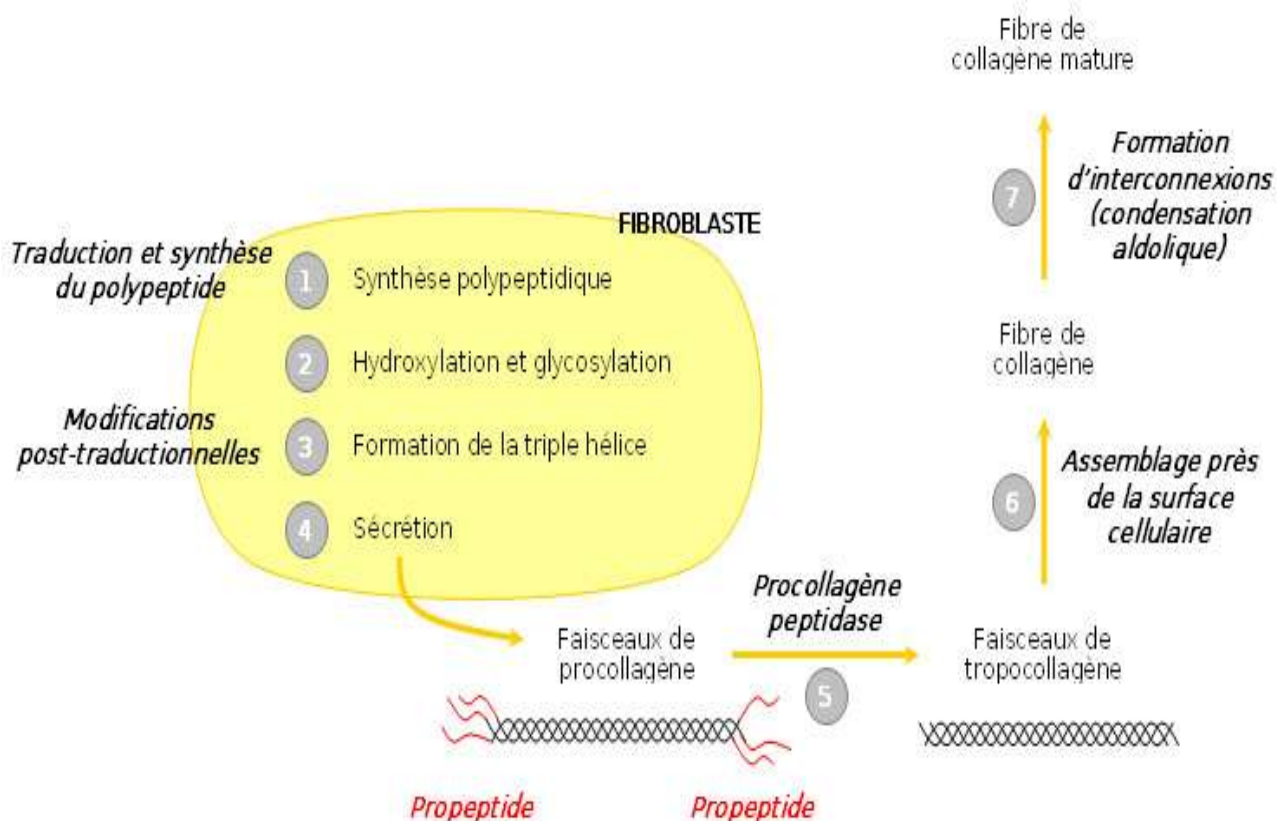


Figure 13. Synthèse des fibres de collagène (Techno-science, 2012)

Les trois chaînes α ne sont pas identiques entre elles, et peuvent se combiner de multiples manières. Actuellement, 27 types de collagènes différents ont été répertoriés en fonctions de l'assemblage des chaînes α , produits dans divers compartiments du corps humain (Wheater *et al.*, 2008). Au niveau du derme, on retrouve principalement le collagène type I et en moindre proportion les collagènes de type III, V et VI (Kierszenbaum, 2006).

Le collagène de type I est composé de fibrilles disposées parallèlement en faisceaux de 2 à 10 μm de diamètre, ce qui lui confère une grande capacité d'extension et de résistance (Wheater *et al.*, 2008). Le collagène de type III est formé de fibrilles assemblées en réseau, d'où leur autre nom de fibres « réticulées » ou fibres « de réticuline ». Les fibrilles ont un diamètre beaucoup plus petit, de l'ordre de 20 nm, et constituent la charpente de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif environnant (Stevens et Lowe, 1997). Les collagènes de types V et VI s'assemblent au collagène de type I pour réguler les structures et les propriétés des fibres (Lodish *et al.*, 2005).

Les produits injectables de comblement des rides à base de collagène permettent de reconstituer temporairement le collagène déficient dans le derme. En pratique, plusieurs types de collagènes injectables à visée esthétique ont été mis sur le marché : bovin, porcine et humaine (Bui et Pons-Guiraud, 2009).

✓ Le collagène bovin

Historiquement, le collagène bovin est le premier collagène injectable apparu sur le marché en 1975 aux États-Unis. Il est obtenu par extraction du derme bovin puis purifié.

Les trois produits disponibles, commercialisés par le laboratoire Allergan®, contenant du collagène bovin sont :

- Zyderm I® concentré à hauteur de 35mg/ml de collagène
- Zyderm II® concentré à hauteur de 65 mg/ml
- Zyplast® concentré à hauteur de 35mg/ml, mais composé d'un mélange de collagènes type I et III : 95% de collagène de type I et 5% de collagène de type III (Flageul et Aharoni, 2004).

Zyplast® contient un collagène dit "réticulé", c'est à dire que les molécules de collagène sont connectées en réseau par des liaisons chimiques grâce à un agent réticulant (le glutaraldéhyde dans le cas de Zyplast®) pour former une structure de masse moléculaire élevée. Sa dégradation par les collagénases est plus lente et ce procédé permet une plus longue rémanence du produit injecté dans la peau (Newman, 2009). A titre d'exemple, on estime que Zyderm® I et II persistent en moyenne trois à quatre mois dans le derme, tandis que Zyplast® perdure jusqu'à dix-huit mois (Kusin et Lippitz, 2009).

Les gammes de produits d'origine bovine sont de moins en moins utilisées, en raison de la nécessité d'effectuer un double test intradermique avant l'injection. En effet, ce produit étant immunogène chez l'homme, il est nécessaire d'écarter toute possibilité de réaction allergique (Pons-Guiraud, 2010).

Ce test consiste en deux injections de 0.1 ml de produit dans le derme de l'avant-bras du sujet à quinze jours d'intervalle. L'interprétation ne peut se faire que 30 à 45 jours après le second test pour éliminer toute hypersensibilité retardée. En cas de réaction positive, on note l'apparition de papules, œdèmes, rougeurs, voire même une réaction généralisée avec fièvre et arthralgies.

L'incidence de l'hypersensibilité aux injections de collagène bovin est comprise entre 3 et 5%, mais un test intradermique négatif n'exclue pas la possibilité de réaction immunitaire suite à l'injection dans le visage (Candelas *et al.*, 2010).

Dans les années 1990, le scandale de l'encéphalopathie spongiforme bovine (maladie de Creutzfeld-Jacob) a engendré une crainte des produits d'origine bovine et le collagène bovin a progressivement été évité et n'est plus fabriqué aujourd'hui.

✓ Le collagène porcin

Le collagène porcin est extrait de tendons de porc et sa purification le rend peu immunogène, contrairement au collagène bovin. De ce fait, son utilisation ne requiert aucun test cutané, sauf chez les personnes ayant des antécédents de réactions allergiques au collagène (Pomarede, 2008).

En dermatologie esthétique, les seuls produits commercialisés contenant du collagène de type I d'origine porcine sont Evolence® et Evolence Breeze®. Tous deux ont une concentration en collagène de 30 mg/ml et diffèrent par leur viscosité : la viscosité d'Evolence Breeze® est d'environ 60% celle d'Evolence® (Denton et Shoman, 2010).

Le collagène contenu dans ces produits est réticulé par un procédé appelé "Glymatrix", qui utilise un sucre, le D-ribose comme agent réticulant et permet une rémanence dans les tissus de douze mois.

✓ Les collagènes d'origine humaine

La mise au point de collagène humain a permis de supprimer tous risques de réactions immunitaires à l'injection, c'est pourquoi il est préféré au collagène bovin et l'a progressivement remplacé. Au départ, le collagène humain était utilisé dans le traitement des brûlures étendues et des plaies (Magalon et Vanwijck, 2003) et a ensuite bénéficié d'une AMM pour le comblement des rides (Bennett et Henderson, 2003).

Ce type de collagène a trois origines :

- Le derme de cadavres humains, dans les spécialités Cymetra®, Fascian® et Dermalogen®.
- Les fibroblastes humains de synthèse mis en culture : dans ce cas, on parle de « collagène d'origine humaine de synthèse », retrouvé dans les spécialités Cosmoderm® (35mg/ml de collagène de type I) et son équivalent réticulé Cosmoplast® (Thioly-Bensoussan, 2008).
- Les biopsies cutanées :
 - Dans la spécialité Isolagen®, le collagène utilisé est le propre collagène du patient : après une biopsie cutanée pour collecter un fragment de peau, les fibroblastes sont isolés et mis en culture pendant 6 semaines. Le collagène, dit « autologue » est ensuite récupéré et injecté dans les 24 heures au patient (Matarasso, 2006).
 - Dans la spécialité Autolagen®, le collagène employé provient de cultures cellulaires de peau de donneurs anonymes (Kusin et Lippitz, 2009).

En France, les spécialités de comblement des rides formulées à base de collagènes (bovin, porcin ou humain) ne sont plus commercialisées depuis mars 2010, ceci pour plusieurs raisons : le risque de réactions allergiques, la nécessité d'effectuer un test avant l'intervention et l'apparition sur le marché de nouvelles molécules de synthèse à l'usage plus aisé (l'acide hyaluronique par exemple) (Rivelieulx de Varax, 2011).

4.1.1.2. L'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est un polysaccharide naturellement présent dans la peau, formé d'acide glucuronique et de N-acétylglucosamine (Figure 14). Il est produit notamment par les fibroblastes de la peau. Sa synthèse débute dans le réticulum endoplasmique du noyau et se poursuit à la face interne de la membrane plasmique par polymérisation grâce à des acides hyaluronique polymérase ou synthétase. Il est ensuite expulsé de la cellule, dans la matrice extracellulaire du tissu conjonctif (Borel *et al.*, 1997). Comme pour le collagène, la biosynthèse de l'acide hyaluronique diminue avec l'âge et la peau perd alors sa densité et sa souplesse.

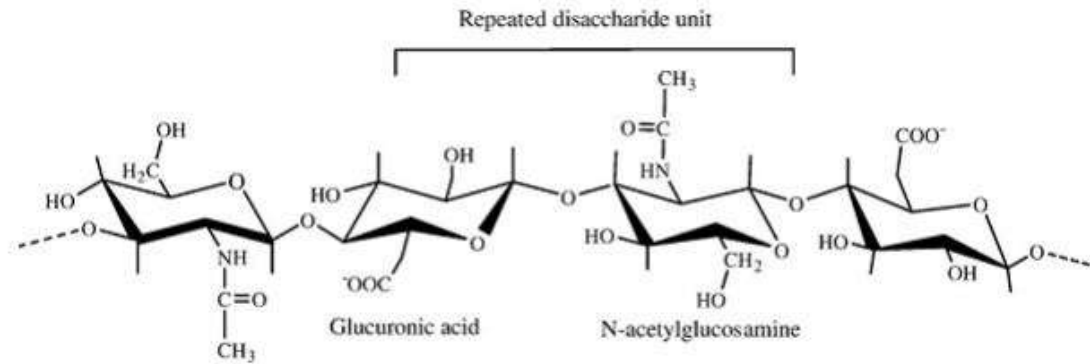


Figure 14. Structure chimique de l'acide hyaluronique (Poinsot, 2011)

Les produits de comblement des rides tirent leur efficacité des propriétés physico-chimiques de l'acide hyaluronique : une molécule d'acide hyaluronique se lie aux molécules d'eau présentes dans la peau et peut retenir 500 à 1000 fois son volume d'eau. Son effet est quasiment immédiat (Syndicat des Dermatologues Vénérologues, 2012). Contrairement au collagène, qui ne fait que pallier le déficit en éléments de soutien du tissu conjonctif, l'acide hyaluronique apporte un fort effet hydratant au derme et retend ainsi la peau.

Le complexe formé par la molécule d'acide hyaluronique et celle de l'eau présentera trois actions dans la peau (Atallah, 2008) :

- la rétention d'électrolytes, de nutriments et de facteurs de croissance nécessaires au bon renouvellement de la peau,
- le piégeage des radicaux libres et des oxydants responsables du vieillissement cutané,
- la facilitation de la migration et de la prolifération cellulaire.

Les premiers acides hyaluroniques utilisés en dermatologie esthétique étaient issus de crêtes de coq, mais l'ingénierie moderne a permis la production d'acide hyaluronique par voie microbienne, en particulier via les streptocoques (*Streptococcus equi*). Ce procédé est utilisé par exemple dans la production de NASHA (Non Animal Stabilized Hyaluronic Acid) et possède un rendement important de production d'acide hyaluronique (Thioly-Benssousan, 2009). Le tableau 5 présente les principaux produits injectables de comblement des rides à base d'acide hyaluronique ainsi que leur origine :

Tableau 5. Liste des principaux produits de comblement à base d'acide hyaluronique disponibles sur le marché (Ascher *et al.*, 2004)

Game	Produit	Origine	Seringue
Marquage CE			
Approbation FDA			
• Hylaform	Hylaform Fine line [®]	Crêtes de coqs	0,4 ml
1995	Hylaform [®]		0,75 ml
oui (2004)	Hylaform Plus [®]		0,75 ml
• Beauty Gel	Beauty Gel [®]	Fermentation bactérienne	1 ml
oui	Beauty Sphère [®]		
non	(AH+Dextran)		
• Hyaluderm	Hyaluderm [®] (AH faible- ment réticulé)	Fermentation bactérienne	1 ml
oui			
non			
• Hydra fill	Hydra Fill 1 [®]	Fermentation bactérienne	0,6 ml
oui	Hydra Fill 2 [®]		0,6 ml
non	Hydra Fill 3 [®]		0,8 ml
• Juvederm	Juvederm 18 [®]	Fermentation bactérienne	0,6 ml
2000(France)	Juvederm 24 [®]		0,6 ml
non	Juvederm 30 [®]		0,8 ml
	Juvederm 24 HV [®]		0,8 ml
	Juvederm 30HV [®]		0,8 ml
• Mac Dermol	Mac Dermol R [®]	Fermentation bactérienne	0,6 ml
oui			
non			
• Matridur	Matridex [®] (AH+dextran)	Fermentation bactérienne	1 ml
oui	Matridur [®]		1 ml
non			
• Rofilan	Rophilan Hylan Gel [®]	Fermentation bactérienne	1 ml
oui	Reviderm intra [®]		
non	(AH+dextran)		
• Restylane	Restylane Fine Line [®]	Fermentation bactérienne	0,4 ml
1996(Suède)	Restylane [®]		0,7 ml ou 0,4 ml
oui (2003)	Perlane [®]		0,7 ml
	Restylane SubQ [®]		1 ml

La molécule d'acide hyaluronique ne présente aucune spécificité d'espèce, elle est peu immunogène et son utilisation ne justifie pas de test d'allergie préalable à l'injection, ce qui rend son utilisation plus aisée et moins risquée pour le patient que l'usage du collagène (Atallah, 2008).

Cependant l'acide hyaluronique présente un inconvénient majeur. En effet, le principal problème de l'acide hyaluronique est la fugacité de son effet, car il est très rapidement dégradé dans la peau (3 mois) par les enzymes spécifiques : les hyaluronidases. Aussi, comme dans le cas du collagène, les fabricants ont intégré un agent réticulant à l'acide hyaluronique afin d'augmenter sa rémanence dans les tissus. En fonction du taux d'agent réticulant utilisé, on parle d'acide hyaluronique stabilisé ou d'acide hyaluronique réticulé (Pomarede, 2009).

✓ Les acides hyaluroniques réticulés ou stabilisés

La réticulation des molécules d'acide hyaluronique permet la constitution d'une molécule plus complexe, plus visqueuse et plus difficile à dégrader par les hyaluronidases.

Dans le cas des acides hyaluroniques « stabilisés », le taux d'agent réticulant est inférieur à 1%. A l'inverse, lorsque ce taux est supérieur à 1%, on emploie le terme d'acide hyaluronique « réticulé » (Pomaredé, 2009).

En dermatologie esthétique, l'agent le plus utilisé dans la réticulation de l'acide hyaluronique est le BDDE (butanédiol diglycidyl ether), à des taux variables selon les produits et les fabricants. Il est biocompatible avec les tissus cutanés humains, l'injection de tels produits ne nécessite donc pas de test allergique préalable. D'autres agents réticulants peuvent être utilisés, tels que le formaldéhyde et le DVS (divinyl sulfone) (Schante, 2011).

La réticulation est utilisée dans la formulation des produits de comblement pour jouer sur la viscosité de l'ensemble et conditionne la technique et le site d'injection (Romaglioni et Belmontesi, 2008).

Afin d'augmenter encore la persistance tissulaire de l'acide hyaluronique, certains fabricants utilisent des techniques de micro-encapsulation : l'acide hyaluronique réticulé est emprisonné dans des microparticules de taille variable à résorption lente, le contenu de la microsphère est protégé des hyaluronidases. (Laeschke, 2004). Les microsphères sont mises en suspension dans un vecteur fluide, en général un gel d'acide hyaluronique non réticulé ou un tampon phosphaté, pour permettre leur injection et leur répartition homogène dans le derme. On parle alors de produits biphasiques, par opposition aux produits monophasiques dans lesquels l'acide hyaluronique est laissé sous forme libre, non encapsulée (Bachelier *et al.*, 2009).

En raison des nombreux paramètres physico-chimiques entrant en jeu dans l'élaboration d'un produit injectable de comblement des rides, plusieurs gammes commerciales sont disponibles sur le marché : Restylane®, Juvederm®, Hylaform®, Prevelle®, Teosyal®... (la liste est non exhaustive). La liste complète des produits de complements utilisés en France a été publiée par l'ANSM (annexe 1).

A titre d'illustration, seront présentées les gammes de produits injectables de comblement des rides à base d'acide hyaluronique les plus utilisés : Restylane®, Juvederm® et Hylaform®. L'American Society for Aesthetic Plastic Surgery publie chaque année le nombre d'injections de produits de comblement à base d'acide hyaluronique utilisées aux Etats-Unis (Tableau 6), ces interventions sont situées au deuxième rang des interventions esthétiques les plus demandées :

Tableau 6. Nombre d'unités de produits de comblement des rides et de Botox utilisés aux USA en 2011 (American Society for Aesthetic Plastic Surgery, 2011)

Injectables:		
Botulinum Toxin Type A (including Botox and Dysport)	2,619,739¹	1
Calcium hydroxylapatite (Radiesse)	174,593	10
Hyaluronic Acid (including Hylaform, Juvederm, Perlane/Restylane)	1,206,186²	2
Poly-L-Lactic Acid (Sculptra)	60,924	13
Totals - Injectables	4,061,442	
Skin Rejuvenation:		

Gamme Restylane® :

Les produits de la gamme Restylane® sont biphasiques, formulés à partir d'acide hyaluronique obtenu par fermentation bactérienne, concentré à 20 mg/ml et réticulé à moins de 1% par le BDDE. Ce sont donc des acides hyaluroniques « stabilisés ». Elle se décline en plusieurs spécialités différentes par la taille des microparticules encapsulant l'acide hyaluronique, comprise entre 250 et 1000 µm : Restylane Touch®, Restylane Fine Lines®, Restylane®, Restylane Perlane®, et Restylane Lipp® (Glogau, 2012).

Gamme Hylaform® :

La gamme Hylaform® contient de l'acide hyaluronique purifié issu des crêtes de coq microencapsulé, le produit est donc également biphasique. La concentration d'acide hyaluronique est de 5,5 mg/ml et la taille des particules varie entre 400 et 750 µm suivant la présentation (Hylaform Plus® et Hylaform Fineline®). Le taux de réticulation par le DVS s'élève à 20%, ce qui leur confère une persistance dermique équivalente à Restylane®, même si la concentration en acide hyaluronique est plus faible (Athre Raghus, 2007).

Gamme Juvederm® :

La gamme Juvederm® se décline en deux spécialités monophasiques, Juvederm Ultra® et Juvederm UltraPlus®, contenant de l'acide hyaluronique obtenu par voie bactérienne à des concentrations variant entre 18 et 30 mg/ml. Juvederm Ultra® est réticulé à hauteur de 6% et Juvederm UltraPlus® à 8% par le BDDE (Newman, 2009).

Le dernier né des produits Juvederm®, Juvederm Voluma®, aurait un effet volumateur en induisant la synthèse de collagène en plus de l'effet volumateur propre de l'acide hyaluronique selon les informations fournies par le fabricant Allergan®.

✓ Les acides hyaluroniques non réticulés

En fonction du degré de réticulation de l'acide hyaluronique, les indications et les techniques d'injections sont différentes cet aspect sera abordé dans la partie « 3.1.4. Quel type de produit choisir ? ».

L'acide hyaluronique non réticulé est de moins en moins utilisé, en raison de sa rapide dégradation une fois injecté dans le derme. Ils subsistent cependant en complément de l'utilisation d'un autre produit de comblement ou pour la mésothérapie esthétique, également appelée mésolift.

Cette technique consiste à injecter de faibles volumes d'acide hyaluronique non réticulé associé à des vitamines et oligo-éléments dans le visage, le décolleté et le dos des mains afin de réhydrater les tissus avoisinants (De Padova *et al.*, 2008).

La plupart des fabricants de produits de comblement des rides ont mis sur le marché une ou plusieurs spécialités destinées au mésolift (Tableau 7) :

Tableau 7. Acides hyaluroniques non réticulés utilisés pour le mésolift (Thioly-Benssousan, 2009)

Acides hyaluroniques non réticulés
Juvelift® 1%
Hyaluderm® 2%
Mesolis® 1,4%
Mesolis+® 1,8%
Surgilift® 1,35%
Idune® 0,8%
Restylane® Vital, White 2%

En 2010, une nouvelle spécialité a été mise sur le marché : Idune®, qui aurait un intérêt supplémentaire par rapport aux autres acides hyaluroniques non réticulés. Il activerait la néosynthèse de collagène par les fibroblastes : l'effet serait alors prolongé par le relais des fibroblastes et durerait jusqu'à 8 mois selon les informations du fabricant Genevrier®.

4.1.2. Les produits lentement résorbables

Les produits de comblement injectables lentement résorbables ont une durée d'action située entre 6 mois et 2 ans. Il y a trois produits spécifiques disponibles sur le marché : l'acide polylactique, les céramiques (hydroxyapatite de calcium et triphosphate de calcium). Dans certaines spécialités, on trouve de l'acide hyaluronique, additionné de dextrane afin d'augmenter sa persistance dans les tissus (ANSM, 2012).

Ils sont appelés « produits à potentiel de stimulation du fibroblaste », en raison de leur capacité à induire la néosynthèse de collagène de type I par les fibroblastes via une réaction à un corps étranger. La biocompatibilité du produit injecté doit être élevée afin de ne pas déclencher de mécanismes immunitaires de rejet, mais elle doit néanmoins induire la néosynthèse de collagène autour des particules injectées (Masveyraud, 2010).

L'effet volumateur serait dû dans un premier temps au produit injecté en lui-même, puis aux nouveaux tissus créés autour des particules d'acide polylactique ou d'hydroxyapatite de calcium qui vont progressivement être dégradée. Ceci explique la persistance de l'effet pendant plusieurs mois voire plusieurs années (Dallara, 2008).

On peut également les trouver sous l'appellation « volumateurs », en raison de leur capacité à induire le comblement de grands volumes cutanés.

Deux spécialités contenant de l'acide polylactique sont disponibles sur le marché : Sculptra® et New-Fill® (Figure 15). L'acide polylactique est encapsulé et véhiculé dans des microsphères de 40 à 60 µm en suspension dans un gel, concentré à 150 mg (HAS, 2008).

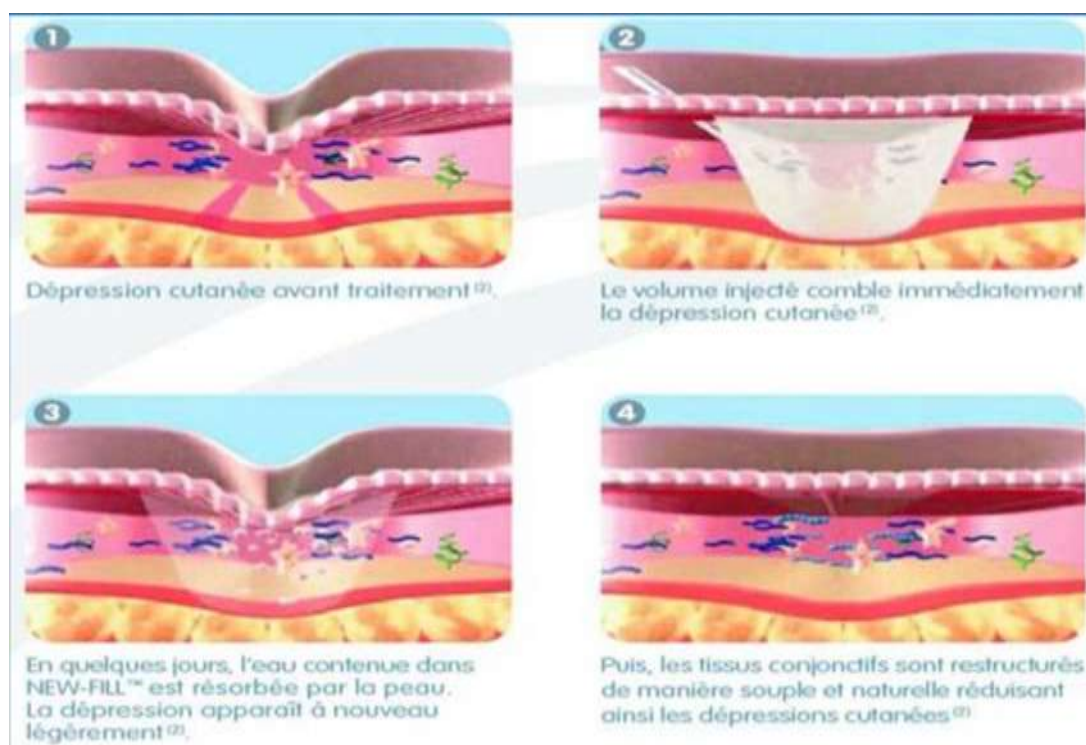


Figure 15. Mécanisme d'action des produits de comblement lentement résorbables, exemple du New-Fill® (Actions-traitements, 2008)

Radiesse® contient de l'hydroxyapatite de calcium en microsphères de 25 à 125 µm en suspension dans un gel (Thioly-Benssousan, 2009).

Atlean® contient 70 mg/ml de triphosphate de calcium en particules de 40 µm en suspension dans un fluide concentré à 18 mg/ml d'acide hyaluronique non réticulé. L'acide hyaluronique a ici un rôle de vecteur et de volumateur immédiat, il est complètement résorbé pour laisser progressivement place au néocollagène synthétisé (IMCAS, 2008).

Dans le cas de Reviderm Intra®, l'acide hyaluronique réticulé est véhiculé par des billes de dextran de 40 à 60 µm, qui joueraient le rôle de déclencheur de la réaction fibroblastique. Cette technique a été brevetée sous le nom de microsphères Sephadex® (Laboratoire Rofil Medical Nederland, 2005).

Le tableau 8 récapitule les différentes spécialités de produits de comblement lentement résorbables autorisées sur le marché en France et leur composition :

Tableau 8. Spécialités contenant des produits de comblement lentement résorbables (Thioly-Benssousan, 2009)

Composition	Spécialité
Acide hyaluronique + dextran	Reviderm® Intra
Acide polylactique	New-Fill®
	Sculptra®
Hydroxyapatite de calcium	Radiesse®
Triphosphate de calcium	Atlean®

Les produits de comblement des rides lentement résorbables sont synthétiques et biocompatibles, il n'est donc pas nécessaire d'effectuer de test cutané avant l'intervention (Vochelle, 2004).

4.1.3. Produits non résorbables

Les produits non résorbables sont également appelés « non dégradables », en raison de leur persistance définitive dans le corps. Ils sont constitués de deux éléments : des particules solides microsphériques en polymères acryliques persistantes (hydrogels acryliques, polymétacrylate ou polyalkylamides) associées à un véhicule d'injection fluide (souvent de l'acide hyaluronique).

Lorsque ces produits sont injectés, les microsphères provoquent une réaction de fibrose locale, qui permet la formation de néocollagène remplaçant progressivement le vecteur fluide injecté (Bui et Pons-Guiraud, 2009). En revanche, les particules de polymères acryliques persisteront dans le derme de façon définitive. C'est pourquoi ils sont considérés comme très performants en terme de comblement des rides et présentent deux avantages : leur caractère permanent et la possibilité de les utiliser pour combler de grands volumes.

Le tableau 9 présente les produits de comblement injectables non résorbables ayant été mis sur le marché :

Tableau 9. Produits de comblement des rides non résorbables (Pons-Guiraud, 2010)

Polyméthylméthacrylate (+ collagène)
Artecoll®
Hydrogels acryliques (+ acide hyaluronique)
Dermalive® a
Dermadeep® a
Novasoft® a
Polyacrylamides
Aquamid®
Evolution®
Eutrophill®
Alkylimides
Bio-alcamid®
Diméthylsiloxane
Bioplastique®

Actuellement, la fabrication des produits Dermalive®, Dermadeep® et Novasoft® à base d'hydrogels acryliques est arrêtée en raison du nombre important de complications invalidantes et inesthétiques recensées par les autorités sanitaires. Avec le recul actuel sur l'utilisation de ces produits, l'ANSM et la grande majorité des praticiens déconseillent fortement l'usage de tous les produits de comblement non résorbables en raison de la fréquence élevée d'effets indésirables, c'est pourquoi nous ne les aborderons pas plus en détail.

A ces différents produits, on peut ajouter la silicone, qui était également un produit non résorbable utilisé pour combler les dépressions du visage. Son usage à visée esthétique est interdit en France depuis le 31 mai 2000 (Légifrance, 2000).

L'ANSM fournit également un tableau récapitulatif (tableau 10) des différents types de produits de comblement des rides :

Tableau 10. Classification des produits de comblement des rides en fonction de leur persistance cutanée (ANSM, 2011)

	Résorbables	Lentement résorbables	Non résorbables
Durée de présence	3-6 mois	6-24 mois	définitif
Composition	• Acide hyaluronique (selon ses caractéristiques) • Alginate (selon ses caractéristiques)		• Polymères acryliques (polyacrylamide)
	• Collagène	• Acide hyaluronique + Hypromellose	• Polymères méthacryliques (poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA) + collagène
		• TriCalciquePhosphate (TCP) +Acide hyaluronique	• Particules Polymères (poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle-co-méthacrylate d'éthyle) (PHEMA-co-EMA)
		• Hydroxyapatite de calcium (CaHa)	• Microbille de dextran+ Acide hyaluronique
		• Acide polylactique	• Polyéthylène glycol-diAcrylate

4.1.4. Choix du type de produit

Les facteurs influençant le choix d'un produit ou d'un autre sont multiples, ce choix dépend du site d'injection, de l'importance de la dépression cutanée, de la topographie de la peau ou encore des attentes du patient. Avant toute intervention, ces différents critères doivent être évalués par le médecin afin d'établir un choix thérapeutique avec le patient (Gassia, 2011). On parle de produits de comblement « des rides », mais en réalité l'utilisation de ces produits est plus étendue : on les utilise aussi pour redonner du volume à certaines zones du visage pas forcément ridées. Regonfler des lèvres jugées trop fines, rehausser des pommettes ou encore combler les cernes sont des actes couramment réalisés en médecine esthétique (Lamour et Kaplan, 2010). A ce titre, les produits de comblements des rides sont parfois appelés produits de comblement des dépressions cutanées.

D'une manière générale, les produits entièrement biodégradables ont la préférence du fait de leur innocuité totale et les éventuels effets secondaires sont en théorie transitoires, ce qui rend leur gestion plus aisée.

Afin d'obtenir un effet optimal avec le produit utilisé, le principe fondamental à respecter est le suivant : plus le produit de comblement est fluide, plus il sera placé haut dans le derme, plus le produit est épais, plus il doit être injecté profondément. Les produits de comblement qui visent à redonner un volume important peuvent parfois être injectés au contact même de l'os, sous l'hypoderme et le plan musculaire (Dermatologie Pratique, 2008).

Ainsi, les produits fortement réticulés et les produits visqueux devront être placés bien plus profondément que les fluides, pas ou peu réticulés. En effet, un produit fluide pourra se répartir aisément et uniformément dans le derme, alors qu'un produit plus visqueux risque de donner un aspect irrégulier à la peau s'il n'est pas injecté suffisamment profondément. En ce qui concerne les produits lentement résorbables, leur emploi sur des zones fragiles où la peau est fine (contour des yeux, contour des lèvres) est déconseillé en raison de leur forte capacité à créer des volumes. Ils doivent être injectés dans le derme profond afin d'éviter la formation de masses disgracieuses à la surface de la peau (Cohen et Born, 2009).

Pour les patients souhaitant « revitaliser » et hydrater en profondeur la peau, la technique du méso-lift est indiquée. Le produit utilisé est l'acide hyaluronique non réticulé en mélange avec d'autres éléments tels les vitamines, antioxydants et oligo-éléments, et doit être placé en très faibles quantités et dans le derme superficiel (Tosti *et al.*, 2012).

De manière générale, une injection unique de produit de comblement n'est pas adaptée car il est important de ne pas injecter une quantité trop importante de produit à la fois : plusieurs injections d'une faible quantité de produit lui permettent une répartition homogène et un résultat harmonieux (Bonnet *et al.*, 2010). Le choix du produit injecté impose une technique d'injection adaptée au site traité, il en existe de nombreuses (« linéaire rétrotraçante », en « nappage », en « éventail », ...). Il appartient à chaque praticien de choisir celle qui lui paraît la plus pertinente (Pons-Guiraud, 2010).

Les indications des produits de comblement sont nombreuses : ils peuvent être utilisés pour combler les rides du lion (ou glabeller), les « pattes d'oies », les rides jugales (des pommettes), les sillons naso-géniens ou encore pour redonner du volume aux joues, aux cernes et au niveau de la vallée des larmes (Figure 16) :

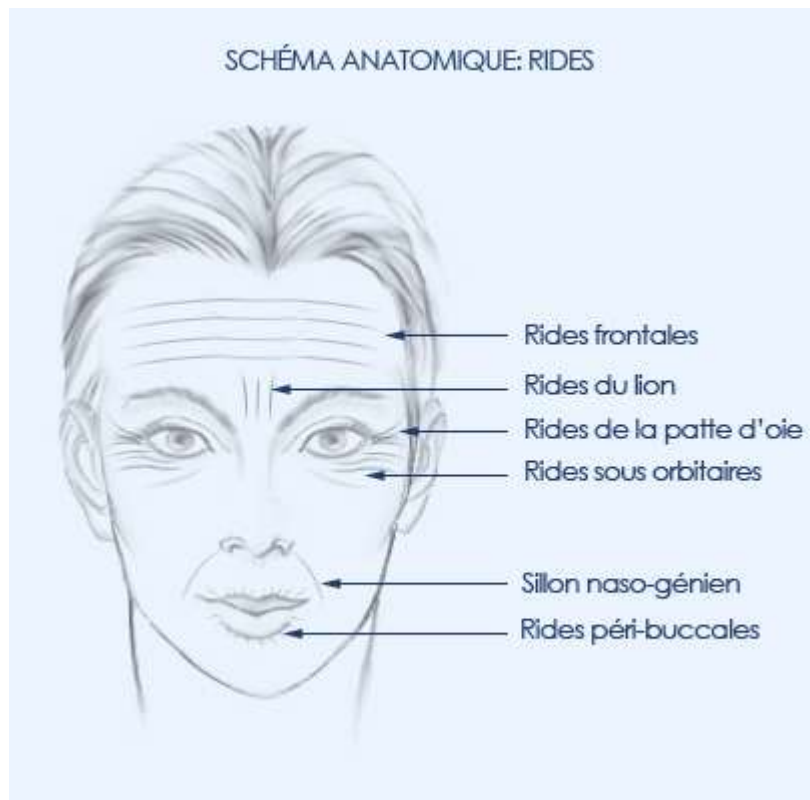


Figure 16. Rides du visage (Chiresthétique.info, 2012)

Le choix du produit de comblement à utiliser doit être abordé au cas par cas et en tenant compte de ses propriétés rhéologiques. La connaissance des différents matériaux disponibles, de la composition des différentes spécialités commerciales et de leurs caractéristiques est un des éléments fondamentaux de la réussite d'une prise en charge médicale du vieillissement cutané.

Dans certains cas, notamment dans le traitement des rides d'expression, les produits de comblement injectables peuvent être utilisés en association avec la toxine botulique (Gassia, 2008). De même, une séance d'injections peut être réalisée isolément, mais peut aussi compléter des techniques médico-chirurgicales de rajeunissement plus radicales telles que resurfaçages (peeling, laser, dermabrasion), blépharoplasties (paupières supérieures et/ou inférieures), liftings etc... Nous ne développerons pas ce type de procédés ici, car cette thèse s'intéresse uniquement aux produits de comblement.

4.2. Le geste dermatologique d'injection du produit de comblement des rides

L'injection d'un corps étranger dans la peau est un acte médical. A ce titre, il doit être encadré et accessible aux seuls médecins formés aux différentes techniques de comblement. Une séance d'injection de produits de comblement doit permettre au médecin de cibler clairement les attentes de son patient pour ensuite choisir le produit à utiliser et la technique d'injection la plus adaptée.

4.2.1. Qui est habilité à injecter ?

A l'heure actuelle il n'existe pas de cadre réglementaire de la pratique de l'injection de produits injectables de comblement des rides. Cependant, l'ANSM prépare un encadrement pour les actes esthétiques (Haroche, 2012).

Les injections constituent un acte dont les spécificités techniques sont importantes. D'instinct, à la question « qui injecte des produits de comblement des rides ? », on répondrait les chirurgiens plasticiens et les dermatologues.

Mais en raison de cette absence de réglementation à propos de l'exercice du comblement des rides par injections, d'autres professions sont habilitées à prendre en charge des patients souhaitant bénéficier d'un rajeunissement facial.

C'est le cas des chirurgiens-dentistes, comme en témoigne l'article L.414-1 du Code de la santé publique, modifié en 2004 qui précise depuis lors que « la pratique de l'art dentaire comporte la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies congénitales ou acquises, réelles ou supposées, de la bouche, des dents, des maxillaires et des tissus attenants ». Ils ont donc les compétences requises pour pratiquer le comblement des rides au niveau des « tissus attenants », c'est-à-dire le contour des lèvres, le menton et les sillons nasogéniens (ONCD, 2012).

Récemment l'Ordre National des Chirurgiens-Dentistes et le ministère de la santé se sont affrontés sur le sujet : le ministère souhaite un encadrement plus strict de l'utilisation des produits de comblement et entendait interdire leur usage aux chirurgiens-dentistes. Les chirurgiens-dentistes ont obtenu gain de cause et ont pu maintenir leur habilitation à les utiliser « uniquement à des fins thérapeutiques, c'est-à-dire pour parfaire le traitement prothétique de leur patient » (Société Française de Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique, 2012).

Les médecins généralistes ont aussi la possibilité de réaliser des injections de comblement des rides, sous réserve qu'ils aient réalisé une formation spécifique. Deux possibilités de formation s'offrent à eux :

- auprès des laboratoires fabricant des produits de comblement des rides, lors d'ateliers proposés pour la promotion de leurs produits. Ils ne peuvent alors se former qu'à l'utilisation de la gamme de produits du laboratoire en question,
- via une formation privée proposée par le CNME (Collège National de Médecine Esthétique) qui forme à l'ensemble des actes et techniques nécessaires à la pratique de la médecine esthétique (Woodward, 2009).

Actuellement, le rapport de la DGS (Direction Générale de la Santé) demande une harmonisation et une validation des diverses formations permettant l'exercice de la médecine esthétique afin de sécuriser le circuit et d'améliorer le service proposé aux patients. Un projet de capacité, visant à harmoniser les pratiques et qui serait officialisé par arrêté interministériel (ministères de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et ministère de la Santé), est actuellement à l'étude. Cette capacité, intitulée « Capacité de Médecine Morpho-Esthétique et des Sciences de Longévité », constituerait un diplôme national reconnu, dispensé par une équipe d'enseignement unique et aboutirait à la disparition des différentes formations, commerciales ou non, existantes actuellement. Annoncée initialement pour 2010, cette capacité n'a pas encore vu le jour et son délai reste encore flou (Rivelioux de Varax, 2011).

4.2.2. Déroulement d'une séance d'injection de produit de comblement

La première consultation a pour but de déterminer les éléments conditionnant la réussite de l'acte : quelles sont les attentes du patient, quel type de produit sera utilisé, quels résultats peuvent être attendus. Le praticien doit également prendre note des antécédents médicaux, chirurgicaux et psychologiques du patient (Pons-Guiraud, 2009). Afin de faciliter la bonne compréhension entre le patient et le médecin, l'ANSM fournit deux fiches de recommandations destinées l'une au praticien, et l'autre au public (annexes 2 et 3). Ces fiches rappellent l'importance du questionnaire médical et exposent clairement les effets secondaires possibles suite au traitement par les produits de comblement des rides. L'ANSM conseille à tous les médecins de prendre connaissance du contenu de ces recommandations et de fournir l'exemplaire destiné au public à tous les patients demandeurs d'injections, quel que soit le produit utilisé.

A l'issue de cette consultation, un devis doit être remis, indépendamment de la valeur de l'acte esthétique, sur lequel figure le type de produit à injecter, sa dénomination

commerciale, le nombre de séances, les effets secondaires éventuels et le coût total de la prise en charge. Le médecin fera ensuite signer un formulaire de consentement dit « éclairé » dans lequel le patient reconnaît avoir été informé des risques liés à cette technique.

Un délai de réflexion de 8 à 15 jours doit ensuite être laissé au patient.

L'injection en elle-même est réalisée au cabinet, dans des conditions d'asepsie stricte, comme décrit dans le décret n°95-1000 du 6 septembre 1995 portant sur le code de Déontologie médicale.

4.2.3. Conditions de remboursement d'un acte de comblement des dépressions du visage

La prise en charge à 100% par l'Assurance Maladie n'est possible que dans un seul cas : la correction des lipoatrophies faciales chez les patients séropositifs au VIH et traités par antirétroviraux. Le seul produit remboursé en France dans cette indication est le New-Fill® (acide polylactique) depuis le 15 février 2005 (HAS, 2008).

Dans le cas d'intervention à visée purement esthétique, aucun remboursement n'est prévu par l'Assurance Maladie.

A titre indicatif, le coût moyen d'une séance d'injection de produits de comblement est compris entre 300 et 600 €, mais ce coût peut varier en fonction des praticiens et des éventuels dépassements d'honoraires.

4.3. Suites de l'injection

L'injection d'un produit dans l'épaisseur de la peau ou dans l'espace sous-cutané visant à créer un volume de comblement n'est pas un acte anodin. En effet, elle peut induire de nombreux effets indésirables, immédiats ou retardés, fugaces ou permanents. C'est pourquoi la traçabilité des actes médicaux de comblement doit être strictement respectée, et garantir ainsi aux patients une sécurité maximale d'utilisation et une gestion adaptée des potentiels effets inattendus.

4.3.1. Effets indésirables suite à l'injection

Toute substance introduite dans l'organisme est potentiellement capable d'induire une réaction immunitaire, même avec des substances comme l'acide hyaluronique, pourtant décrites comme non immunogènes et sans spécificité d'espèce (Turmel, 2011).

Les effets secondaires des produits injectables de comblement des rides peuvent être classés en deux groupes : les effets immédiats qui surviennent dans les 48 heures suivant l'injection et les effets retardés qui peuvent apparaître jusqu'à 24 mois après l'intervention.

Les complications immédiates disparaissent en général en 2 à 6 jours, mais les complications tardives peuvent persister, résister aux traitements locaux et devenir invalidantes pour le patient.

4.3.1.1. Effets indésirables dus aux produits dégradables et lentement dégradables

Les produits résorbables donnent en général des résultats satisfaisants avec peu d'effets secondaires. Néanmoins, si des complications sont observées, elles sont en général minimales et toujours réversibles (Pons-Guiraud, 2009).

✓ Complications immédiates communes à tous les matériaux dégradables et lentement dégradables

Les réactions immédiates sont peu spécifiques du produit injecté. On observe avec tous les produits de comblement résorbables une rougeur et une inflammation en réaction à l'introduction d'un matériau étranger sous la peau. Bénignes, elles disparaissent en général en 24 à 48 heures après application de glace. Certains praticiens recommandent l'application d'une crème à l'arnica en massage doux ou d'un dermocorticoïde pour éviter l'œdème et l'hématome secondaire à l'injection.

Par ailleurs, le risque infectieux ne doit pas être négligé, toute effraction de la peau constituant une porte d'entrée potentielle aux micro-organismes pathogènes et pouvant entraîner la formation d'une tuméfaction sous-cutanée douloureuse. L'emploi d'antibiotiques est alors nécessaire et, dans les cas les plus sérieux, la peau peut être incisée et le contenu de l'induration aspiré (Schutz *et al.*, 2012). La gestion de l'asepsie est d'autant plus importante dans le cas du comblement des lipotrophies du visage chez les patients séropositifs au VIH en raison de leur potentielle défaillance immunitaire. La figure 17 montre

une infection cutanée à *Staphylococcus aureus* chez un patient sidéen atteint de lipoatrophie.



Figure 17. Pustules après injection de produit de comblement chez un patient séropositif au VIH (Requenal *et al.*, 2011)

✓ Complications retardées

Dans le cas des complications retardées, il est nécessaire de différencier les effets secondaires de différents types de produits, car les mécanismes impliqués et les manifestations cliniques sont différentes.

Complications retardées liées à l'injection du collagène :

Le collagène d'origine non humaine (bovine ou porcine) est reconnu comme un élément étranger par l'organisme et induire une réaction immunitaire de défense suite à son injection. Des réactions de type indurations sous-cutanées et nodules inflammatoires ont été rapportées. Elles sont normalement limitées par le double test intradermique préalable à l'injection : le risque de développer une réaction immunologique est chiffré de 1.3 à 6.2% après un test négatif et à 0.5% lorsque les deux tests sont négatifs. En d'autres termes, même après un double test intradermique négatif, 5 personnes sur 1000 peuvent potentiellement faire une réaction néfaste à l'injection du collagène (Doutre, 2008).

Un patient souhaitant renouveler des injections de collagène devra refaire le test si le précédent date de plus de 18 mois, le système immunitaire pouvant réagir différemment d'une injection à l'autre (Flageul et Aharoni, 2004). La figure 18 illustre le cas d'une patiente n'ayant réalisé qu'un test intradermique sur les deux normalement pratiqués : les stries rouges visibles sur la peau de cette patiente permettent de suivre nettement les zones où le collagène a été déposé et a donné lieu à une réaction immunitaire inflammatoire.

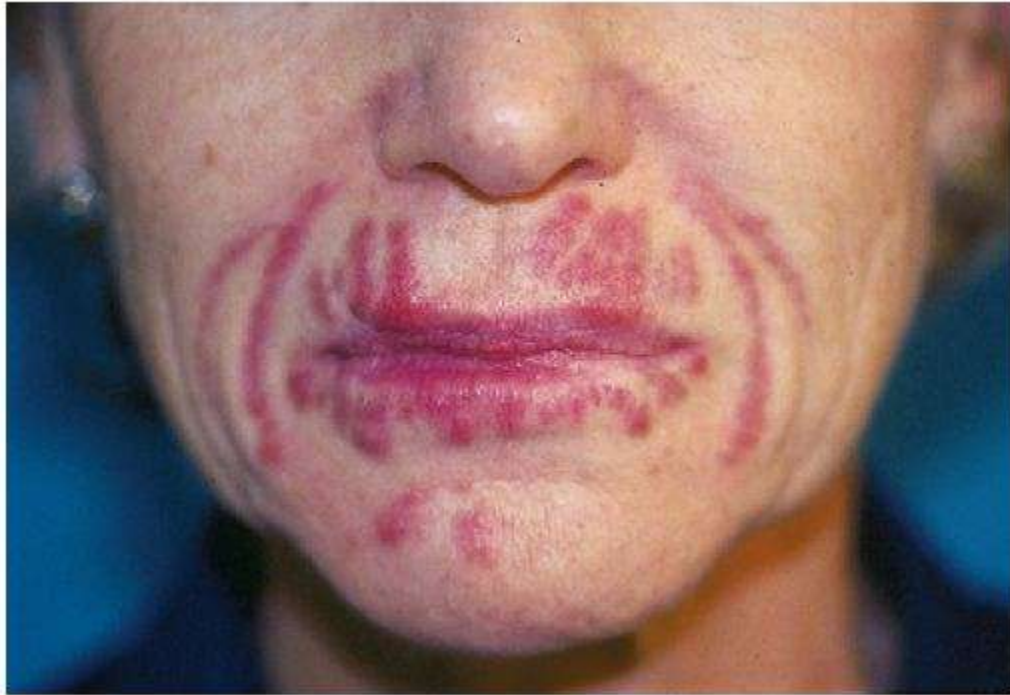


Figure 18. Réaction d'hypersensibilité au collagène chez un sujet n'ayant réalisé qu'un seul test intradermique préalable (Baumann *et al.*, 2009)

La principale complication à craindre avec le collagène est la formation de granulomes. Ce sont des lésions inflammatoires chroniques, persistantes, formées de cellules immunitaires anormales : l'introduction du collagène étranger induit la tentative de phagocytose par les macrophages, qui vont alors s'accumuler et fusionner pour donner des cellules géantes multinuclées et produisant des cytokines. Ces cytokines favorisent alors la fibrose des tissus environnants et l'implant de collagène se trouve encapsulé dans le tissu conjonctif fibreux (Zimmermann et Clerici, 2004).

Dans les cas les plus graves, le granulome engendre la compression des tissus attenants et des vaisseaux sanguins. Le derme n'est alors plus irrigué et se nécrose. Deux traitements sont alors envisageables : l'injection d'héparine afin de rétablir un apport sanguin et l'extraction chirurgicale du granulome (Gladstone et Cohen, 2007).

Complications retardées liées à l'injection de l'acide hyaluronique :

Bien que non spécifique d'espèce, l'acide hyaluronique peut être impliqué dans des réactions inflammatoires locales médiées par des cellules immunitaires. Plusieurs raisons ont été évoquées pour expliquer ces complications.

D'une part, la présence d'impuretés, comme des résidus bactériens dans le cas des acides hyaluroniques obtenus par fermentation bactérienne, dans la solution injectable, qui seraient reconnus comme antigéniques par le système immunitaire et qui induirait la prolifération des lymphocytes T migrant dans le derme (Requena *et al.*, 2001).

D'autre part, le BDDE utilisé pour la réticulation de l'acide hyaluronique pourrait également être responsable de l'induction d'une réaction inflammatoire non spécifique et donc d'un infiltrat immunitaire sous-cutané (Turmel, 2011).

Des cas de pigmentations bleues, linéaires et indolores ont été décrits après injection d'acide hyaluronique (Figure 19). Le mécanisme impliqué reste encore inconnu. Ces pigmentations disparaissent en quelques mois spontanément ou après l'utilisation de dermocorticoïdes (Ascher *et al.*, 2004).



Figure 19. Dyspigmentations bleues avec masses palpables au menton après injection d'acide hyaluronique (Park *et al.*, 2011)

Les complications induites par l'acide hyaluronique sont en général réversibles par injection de hyaluronidases (Vitrane®, Amphadase®), ce qui rend la gestion des effets indésirables de ce type de produits de comblement plus aisée (Ginat et Schatz, 2012).

Complications retardées liées à l'injection de l'acide polylactique :

Peu de complications retardées sont rapportées à ce jour avec l'acide polylactique. Des cas de nodules sous cutanés et de granulomes à corps étrangers ont été rapportés (Beer, 2010).

Cependant, traiter les complications de l'acide polylactique est moins aisé que traiter celles de l'acide hyaluronique ou du collagène, en raison de sa longue persistance dans les tissus des particules d'acide polylactique. Plusieurs traitements sont proposés pour éliminer les masses indésirables : l'extraction chirurgicale, l'utilisation d'immunomodulateurs et l'injection de corticoïdes dans le nodule associée ou non au 5-fluoro-uracile, qui est un antimétabolite habituellement utilisé comme anticancéreux (Sachdev *et al.*, 2010).

Complications retardées liées à l'injection de l'hydroxyapatite et du triphosphate de calcium :

Le recul sur ces produits plus récents est insuffisant pour affirmer qu'ils ont une innocuité totale : des études tendent à démontrer que des réactions de type nodules inflammatoires sont également observés chez certains patients (Apikian *et al.*, 2007).

4.3.1.2. Effets indésirables dus aux produits non dégradables

Les produits non dégradables sont à l'origine d'effets indésirables plus fréquents et plus graves que les produits résorbables. La prise en charge des complications impose souvent le recours à un prélèvement d'anatomopathologie afin de déterminer le type de lésion et d'optimiser son traitement (Plantier, 2008).

✓ Complications immédiates

Les complications immédiates des produits non résorbables sont similaires à celles induites par les produits résorbables (rougeur, œdème, hématome, ...) et sont en général bénignes mais peuvent être l'élément annonciateur d'une réaction retardée plus grave.

✓ Complications retardées

Du fait de la persistance permanente des microsphères de polymères acryliques dans le derme, les complications retardées peuvent apparaître jusqu'à 20 ans après l'injection du produit.

La fréquence et la gravité des granulomes à corps étrangers et inflammatoires induits par les produits non résorbables ont justifié l'arrêt de fabrication de trois d'entre eux : Dermalive®, Dermadeep® et Novasoft®. L'extraction chirurgicale de ces granulomes n'est pas toujours possible, les microsphères étant réparties sur une surface étendue (Figure 20) et encapsulées par les fibres et cellules du tissu conjonctif (Quirino *et al.*, 2012). Par ailleurs, cette encapsulation est en général imprévisible et peut entraîner une dislocation ou une migration des particules de polymères injectées et des nodules très indurés situés à proximité ou éloignés des points d'injections (Thioly-Benssousan, 2009).

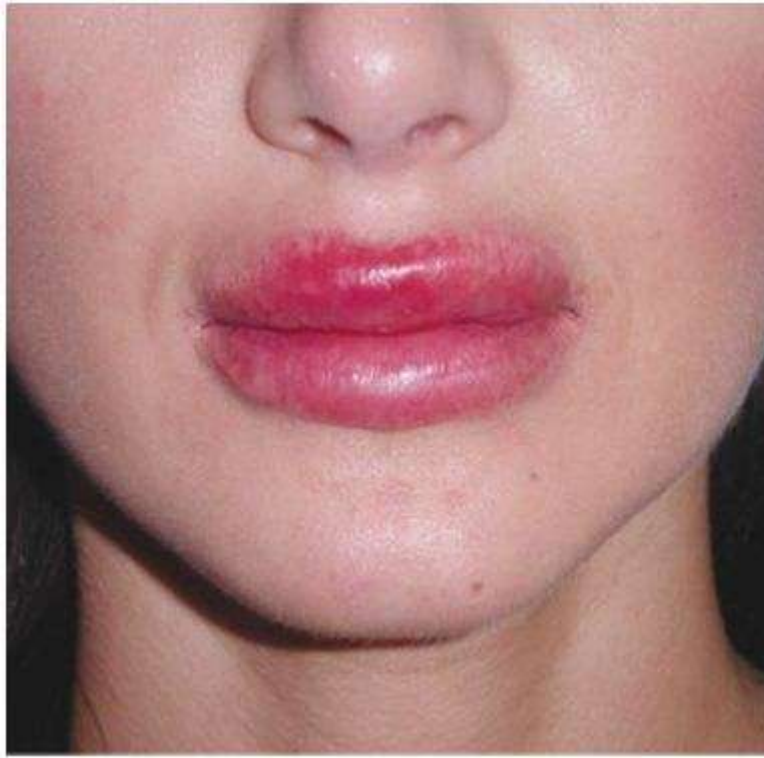


Figure 20. Granulome diffus labial induit par Dermalive® (Hérault, 2010)

L'utilisation de la silicone a elle aussi été interdite, en raison de la forte incidence d'apparition de siliconomes (Figure 21), les granulomes à corps étrangers spécifiques de la silicone, ayant conduit à des ulcérations cutanées graves (Hérault, 2010).



Figure 21. Siliconome labial ulcéré (Hérault, 2010)

Dans les cas où une prise en charge chirurgicale est inappropriée, un traitement médicamenteux est envisageable pour résorber la tuméfaction, reposant sur une antibiothérapie afin d'éliminer toute cause infectieuse associée à des antipaludéens de synthèse, des corticoïdes par voie générale et éventuellement la prise de 5-fluoro-uracile (Pons-Guiraud, 2009).

Quant aux injections de silicone, le nombre important de complications résistant aux traitements classiques a mené les médecins à employer des traitements nouveaux. La minocycline a montré des propriétés anti-inflammatoire, immuno-modulatrice et anti-granulomateuse ayant conduit à la disparition des lésions en un an (Arin *et al.*, 2005). L'imiquimod, un immunomodulateur habituellement utilisé en topique pour traiter les condylomes, a également montré son efficacité sur la résorption des siliconomes labiaux (Baumann et Halem, 2003).

La prise en charge des effets secondaires des produits non résorbables imposent donc au patient de nouvelles consultations médicales, de nouveaux actes chirurgicaux invasifs et un traitement médicamenteux. En raison de l'impact psychologique engendré par l'apparition de granulomes ou de nodules disgracieux sur le visage, il est important de réaliser un suivi d'écoute durant le traitement des complications (Sachdev, 2010).

Du fait de la fréquence et de la gravité des complications engendrés par les produits non résorbables, l'ANSM déconseille leur utilisation car ils sont « difficiles à maîtriser au fil du temps ».

4.3.2. Traçabilité après l'injection : du point de vue du patient

Le suivi d'un patient ayant bénéficié d'injection de produits de comblement est primordial, en raison de la multitude de produits disponibles sur le marché et afin de gérer de façon optimale les éventuelles complications.

Ce suivi s'effectue via le « carnet esthétique », également appelé carnet de suivi, qui est remis ou complété en fin d'intervention, précisant le nom du produit injecté, son numéro de lot, sa date de péremption et la localisation de l'injection. La remise de ce carnet au patient est obligatoire d'après le Décret n°2006-1497 du 29 novembre 2006 (Legifrance, 2006).

Après chaque injection, il doit être remis et complété par le praticien. Ce carnet renseigne ainsi sur toutes les injections ayant eu lieu et constitue un historique précis de l'ensemble des traitements reçus par le patient. En cas de complications, ou d'effets indésirables, la recherche de la cause potentielle et donc plus aisée.

Actuellement, il est déconseillé d'injecter un produit de comblement des rides après injection d'un produit non-dégradable, même très longtemps après, en raison de la majoration du risque de granulome ou de nécrose (Doutre, 2008). Le carnet esthétique prend alors tout son sens, puisque s'il a été tenu correctement, n'importe quel médecin sera informé des matériaux injectés précédemment. La bonne tenue de ce carnet est donc capitale pour la réussite du traitement et permet la réalisation d'investigations *a posteriori*.

4.3.3. Traçabilité après l'injection : du point de vue du médecin

Le décret n° 2006-1497 du Code de la Santé Publique oblige les praticiens à tracer toutes les caractéristiques des injections réalisées : le produit utilisé, son numéro de lot, le nombre d'injections, le délai entre les injections, les zones du visage ciblées et les volumes utilisés.

Ces données sont à conserver 15 ans et doivent pouvoir être fournies en cas d'investigations (ANSM, 2011).

Le non-respect de cette obligation constitue une faute professionnelle et peut mener à une sanction (Chiche, 2004).

5. NECESSITE D'UNE SURVEILLANCE RIGOUREUSE DU MARCHÉ DES PRODUITS INJECTABLES DE COMPLEMENT DES RIDES

Dès l'obtention du marquage CE, les produits de comblement des rides mis sur le marché peuvent librement circuler dans l'Union Européenne. Constatant des dérives et des manquements aux règlements et lois en vigueur, les autorités de santé ont déclenché différents plans de surveillance et de contrôle des produits distribués. Elles ont également responsabilisé les différents acteurs de santé, notamment les pharmaciens, qui, par leur obligation de déclarer tout événement inattendu relevé lors de l'utilisation d'un produit de santé, se doivent de veiller à la sécurité des patients.

5.1. Contexte actuel justifiant le renforcement de la surveillance du marché des produits injectables de comblement des rides

Nous avons vu dans la première partie que les autorités de santé n'interviennent pas avant la mise sur le marché d'un dispositif médical. Les fabricants font appel à des organismes notifiés pour obtenir un marquage CE et pouvoir commercialiser leurs produits. Les autorités de santé françaises ne peuvent agir qu'une fois le produit disponible sur le marché européen. Il paraît donc essentiel d'exploiter au maximum ce recours afin d'éviter tout risque sanitaire.

De plus, avec la récente affaire des prothèses mammaires PIP (Poly Implant Prothèse), les injections de comblement ont commencé à susciter l'inquiétude, en raison de leur législation comparable : si de telles dérives ont pu avoir lieu avec les prothèses mammaires, pourquoi n'en serait-il pas de même avec les produits de correction des rides ?

5.1.1. Multiplicité des produits et des fabricants

Entre 2003 et 2008, plus de 3 000 000 de seringues ont été vendues et utilisées en France, soit 600 000 seringues par an. Actuellement, environ 80 produits sont commercialisés sur le marché français par 25 fabricants (ANSM, 2011).

D'une part, la multiplication des fabricants rend difficile l'inspection de leurs processus de fabrication et la vérification de leur conformité à la réglementation applicable aux dispositifs médicaux.

D'autre part, il est difficile pour les autorités de santé de synthétiser les informations recueillies sur les différentes spécialités car elles ne sont pas toujours comparables entre elles : la composition, la réticulation dans le cas de l'acide hyaluronique ou encore les caractéristiques propres au dispositif d'injection (aiguilles, volumes,...) varient d'une spécialité à l'autre. De plus, le marché des produits de comblement est en constante évolution : chaque laboratoire utilise des procédés de fabrication innovants et de nouvelles formulations, dont le détail n'est pas toujours mis à la disposition du public ou des professionnels de santé (IMCAS, 2011). Par conséquent, l'élaboration de référentiels pratiques, bases de données, documents de bon usage par les autorités de santé pour encadrer la pratique du comblement des rides est complexe.

Le large choix de produits offre aux médecins et aux patients une prise en charge de plus en plus personnalisée, avec la possibilité de choisir le produit le plus adapté au problème cutané, mais il peut s'avérer compliqué de s'orienter parmi la multitude de spécialités disponibles.

5.1.2. Subjectivité de la demande du recours aux produits de comblement des rides

Dans le domaine de la chirurgie esthétique ou de la dermatologie esthétique, la limite entre santé et beauté est parfois floue. La santé est définie par l'OMS comme étant « un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consistant pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». Une altération esthétique peut altérer l'image de soi, le bien-être mental et la qualité de vie. A ce titre, une intervention esthétique peut entrer dans une démarche d'amélioration de la santé (Gassia *et al.*, 2007).

Cependant il est difficile de déterminer le caractère pathologique d'une altération esthétique : il n'existe aucun indicateur physiologique quantifiant le bien-être, aucun paramètre mesurable. Le seul élément d'orientation est le ressenti du patient. Aussi, le recours à des injections de comblement dans le traitement des rides est à envisager au cas par cas. De plus, la démarche esthétique est une démarche volontaire, individualiste et souvent réfléchie. De ce fait, elle est à l'opposé d'une démarche médicale relative à une pathologie, qui est nécessaire et pas toujours voulue (Gassia *et al.*, 2009). L'aspect financier et non remboursé d'une intervention esthétique renforce également ce caractère volontaire et réfléchi, le patient devient un client.

De même, le succès et la réussite d'une intervention esthétique ne seront appréciés que par le patient, en fonction de l'adéquation entre ses attentes et le résultat. L'évaluation des risques interventionnels est également tendancieuse, car un risque « acceptable » dans le cas d'une intervention médicale ne le sera plus dans le cas d'une amélioration purement esthétique (ANSM, 2011).

Enfin, du fait de la complexité des motivations des patients, la prise en charge doit être globale et doit inclure une analyse psychologique du patient par le praticien afin de répondre au mieux à ses attentes.

5.1.3. Nomadisme des patients

Comme vu précédemment, la démarche esthétique est volontaire et potentiellement coûteuse. Les patients, en particulier ceux ayant été insatisfaits du résultat de leur intervention, auront tendance à changer de praticien entre plusieurs injections, sans pour autant informer les médecins des précédentes interventions (Le Pillouer-Prost et Rimbault, 2012). Même s'ils possèdent un passeport esthétique, ils peuvent prétendre n'avoir jamais eu d'injection de produit de comblement des rides. Ce nomadisme rend le suivi, la satisfaction et la gestion des effets indésirables difficile, en raison de l'impossibilité de recueillir les données cliniques chez les patients perdus de vue.

De plus, le nomadisme constitue un réel danger pour le patient : en multipliant les injections et les praticiens, il prend le risque de se faire injecter des produits incompatibles, comme par exemple un produit résorbable sur un précédent implant non résorbable (Eppley et Dadvand, 2006). Le risque de complications graves est alors plus élevé chez cette population nomade.

5.1.4. Dérives observées sur le marché des produits de comblement des rides

Du fait de la liberté de leur mise sur le marché, des produits non conformes et dangereux sont apparus, commercialisés par des fabricants malhonnêtes.

D'une part, des circuits illégaux échappant aux contrôles sanitaires et ne respectant pas les législations sont apparues et ont permis l'entrée de contrefaçons sur les marchés français et européen. Ces produits, de qualité inconnue, peuvent entraîner de graves complications pour le patient. Le cas le plus récent de démantèlement d'un circuit de contrefaçon date de mars 2010 et concernait la spécialité Restylane® Perlane fabriquée à l'origine par la société Q-Med AB (Suède).

Ces produits portaient effectivement la mention RESTYLANE® PERLANE sur l'emballage externe, mais le blister interne indiquait un nom différent « LIKOMER » et des identifiants de produits différents (ANSM, 2011). Les personnes ayant mis sur le marché ces contrefaçons ont falsifié le marquage CE (Figure 22). Ils ont en effet apposé la référence CE 0562, ne correspondant en réalité à aucun organisme de notification européen (Swissmedic, 2010).



Figure 22. Restylane Perlane® : emballage et marquage CE falsifiés (lgl.bayern.de, 2012)

D'autre part, la diffusion de tels produits est facilitée par les achats via Internet. Arrivant par courrier postal, les contrefaçons échappent aux contrôles habituels des dispositifs médicaux. Même s'ils sont vendus sous un nom déjà connu, mis sur le marché et commercialisé depuis longtemps, rien ne garantit la qualité du produit envoyé. Les sites internet sont nombreux, facilement accessibles, proposent un large choix de produits injectables à la vente et permettent aux fabricants de contrefaçons de dissimuler leur identité physique (OMS, 2012).

Par exemple, en tapant la requête « achat produit comblement injectable » dans le moteur de recherche Google, on trouve sur la première page de résultats plusieurs sites francophones vendant en ligne des seringues prêtes à l'emploi. La commande n'est

aucunement restreinte aux professionnels de santé, aucune justification n'est demandée pour valider l'achat, il suffit de donner son adresse et ses coordonnées bancaires.

Le cadre réglementaire relatif à la commercialisation des produits de santé (médicaments et dispositifs médicaux) est ambigu en France : le Code de la santé publique n'autorise pas mais n'interdit pas non plus expressément la vente à distance des produits de santé. Cependant, leur vente est limitée par un certain nombre d'obligations, par exemple le monopole pharmaceutique : seuls les pharmaciens ont le droit de vendre des produits de santé, aussi seuls les pharmaciens devraient pouvoir utiliser un système de vente en ligne. De même, les pharmaciens ont l'obligation de dialoguer avec le patient, de vérifier et valider une prescription et de dispenser des conseils d'utilisation. Internet n'est donc pas un moyen adapté à la dispensation et à la vente de médicaments ou de dispositifs médicaux (Le Forum des Droits sur Internet, 2011).

Le pharmacien ayant une mission de santé publique et de prévention, il est de son devoir de mettre en garde les patients sur les achats via Internet, qu'ils concernent des produits de comblement ou d'autres types de produits de santé (Martin, 2010). Nombreux sont les patients tentés par ces commandes *online*, que ce soit par souci de gain de temps, d'économie, de praticité, de simplicité, ou dans le but d'obtenir des produits sans passer par le médecin.

Enfin, l'ANSM attire l'attention sur les produits de comblement distribués lors de congrès ou de rassemblements sur le thème de la médecine esthétique. En effet, il est habituel pour les laboratoires de distribuer des échantillons ou des unités gratuites pour promouvoir leurs produits. Dans certains cas, ces articles peuvent être des nouveautés n'ayant pas encore obtenu de marquage CE ou n'ayant pas été déclarés à l'ANSM et ne doivent en aucun cas être injectés à des patients. L'étiquetage doit donc être clair et comporter toutes les informations nécessaires à leur utilisation légale.

5.2. Mesures instaurées pour renforcer la surveillance du marché des produits de comblement des rides en France

Le fabricant est responsable de la mise sur le marché de son produit. Cependant, il est de la responsabilité des autorités sanitaires de l'Union Européenne de surveiller le marché des dispositifs médicaux. De manière générale, pour tous les dispositifs médicaux, elles peuvent procéder à des contrôles du marché, à des inspections des fabricants et à des contrôles en laboratoire sur des échantillons prélevés ou directement sur les produits du marché. Dans le cas où un dispositif est jugé compromettant pour la santé et/ou la sécurité des patients, les autorités de santé peuvent prendre toutes les mesures utiles pour retirer ces dispositifs du marché, interdire ou restreindre leur mise sur le marché.

5.2.1. Surveillance du marché

L'ANSM a décidé de renforcer son plan de lutte contre les contrefaçons de dispositifs médicaux, « tant au plan national qu'eupéen, nos laboratoires s'investissent dans la mise en place d'outils permettant la détection rapide de contrefaçons, sur des gammes ciblées pour leur potentialité à être contrefaites », a annoncé le directeur de la Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux. A cet effet, l'ANSM distribue à tous les fabricants un questionnaire portant sur plusieurs aspects de leur exercice : les aspects administratifs, réglementaires, et commerciaux, et demande également des informations techniques, précliniques et cliniques, ainsi que le bilan des incidents survenus dans le cadre de l'utilisation de leurs produits. Cette initiative reposant sur l'honnêteté et la volonté du fabricant, il reste nécessaire de mener des investigations complémentaires.

En 2007, des opérations d'inspection au sein de la société Procytech® par l'AFSSAPS, qui fabrique des produits de mésothérapie et de comblement des dépressions cutanées ont été menées. Elles ont permis la découverte de conditions de fabrication non conformes, ne permettent pas de garantir la qualité et la sécurité des produits fabriqués :

- des manquements à la réglementation des produits de santé,
- des insuffisances dans le traitement des évènements indésirables (matéiovigilance) et des réclamations,
- l'absence de contrôle des fournisseurs et des matières premières,
- l'absence d'étude des conditions environnementales de fabrication et de stérilisation,
- l'absence de contrôles physico-chimiques et de stérilité sur les produits finis.

L'AFSSAPS a alors pris une décision de police sanitaire, suspendant la fabrication, la distribution et l'utilisation des produits Procytech® (AFSSAPS, 2007). Cette mesure s'est accompagnée d'un rappel immédiat de tous les lots de produits distribués en France (Tableau 11).

Tableau 11. Dispositifs médicaux de comblement des rides commercialisés par la société Procytech® rappelés en 2007 (AFSSAPS, 2007)

Dénomination du produit	Statut et composition du produit
OUTLINE FINE	Dispositif médical implantable de classe III marqué CE 0499 (SNCH) Hydrogel de copolymère de poly (acrylamide-co-DADMA)
OUTLINE ORIGINAL	Dispositif médical implantable de classe III marqué CE 0499 (SNCH) Hydrogel de copolymère de poly (acrylamide-co-DADMA)
BEAUTICAL 2	Dispositif médical implantable de classe III marqué CE 0499 (SNCH) Hydrogel de copolymère de poly (acrylamide-co-DADMA)
OUTLINE ULTRA	Dispositif médical implantable de classe III marqué CE 0499 (SNCH) Hydrogel de copolymère de poly (acrylamide-co-DADMA)
BEAUTICAL 5	Dispositif médical implantable de classe III marqué CE 0499 (SNCH) Hydrogel de copolymère de poly (acrylamide-co-DADMA)
EUTROPHILL	Dispositif médical implantable de classe III marqué CE 0499 (SNCH) Hydrogel de copolymère de poly (acrylamide-co-DADMA)
EVOLUTION	Dispositif médical implantable de classe IIb marqué CE 0499 (SNCH) Microsphères de polyvinyl dans un gel de poly (acrylamide-co-DADMA)
HYDRACTIVE	Dispositif médical implantable de classe III marqué CE 0499 (SNCH) Acide hyaluronique

En 2011, trois sociétés, Choc Medical®, Sun Communication® et Philoderm Aesthetics® ont également vu leurs fabrications suspendues et leurs ventes arrêtées par l'AFSSAPS. Ces trois sociétés commercialisaient des produits de comblement des rides formulés à base d'acide hyaluronique lentement résorbable (Tableau 12). Ces trois fabricants travaillaient conjointement et commercialisaient les mêmes produits sous des noms de spécialité différents :

- les produits mis sur le marché par Choc Medical® sous la marque Hyalskin® 25 et Hyalskin® 28 sont les équivalents des produits Biostyle® 25 et Biostyle® 28 de Sun Communication®,
- les produits mis sur le marché par Choc Medical® sous la marque Hyalskin® 12 sont les équivalents de Zetaderm® et Zetavisc® de Philoderm Aesthetics®,
- les produits mis sur le marché par Choc Medical® sous la marque Mesoface® sont les équivalents de Mesoface Philoderm Professional® de Philoderm Aesthetics®.

Tableau 12. Produits de comblement des rides retirés en 2011 par l'AFSSAPS (AFSSAPS, 2011)

16

Dénomination commerciale	Fabricant	Composition	*R-LR-NR	Année d'arrêt de commercialisation
BIOSTYLE®	SUN COMMUNICATION	acide hyaluronique	LR	2011
HYALSKIN® MESOFACE REPARESTIM HA®	CHOC MEDICAL	acide hyaluronique	LR	2011
Zetaderm ®, Zetavisc ®, Philoderm Professional Mesoface ®	PHILODERM AESTHETICS	acide hyaluronique	LR	2011

En effet, les investigations menées ont mis en évidence plusieurs manquements à la réglementation des dispositifs médicaux :

- la documentation technique des produits Hyalskin®, Mesoface® et Reparestim HA® fournie par le laboratoire Choc Medical® est incomplète et incohérente, en particulier au niveau des données précliniques et cliniques,
- les conditions de production des produits Hyalskin®, Mesoface® et Reparestim HA® ne sont pas maîtrisées : la composition indiquée dans les protocoles de fabrication est différente de celle figurant dans la documentation technique, aucun protocole de stérilisation validé n'est retrouvé et les contrôles périodiques des endotoxines bactériennes dans les lots de produits ne sont pas réalisés.

Concernant ce dernier point, l'AFSSAPS a réalisé elle-même des contrôles d'endotoxines dans deux lots différents de produit Hyalskin® prélevés lors de l'investigation menée (lot 09428 et lot 09366) et a mis en évidence une contamination élevée en endotoxines bactériennes dans le lot 09366 (AFSSAPS, 2011).

Une mesure de police sanitaire a été appliquée aux laboratoires Choc Medical®, Sun Communication® et Philoderm Aesthetics® par l'AFSSAPS, suspendant la fabrication, la mise sur le marché, la distribution, l'exportation et l'utilisation de ces produits jusqu'à la mise en conformité des procédés de fabrication et de contrôle des produits finis. Ils ne sont actuellement pas réapparus sur le marché des produits injectables de comblement des rides français.

Ces actions ont été réalisées conjointement à la création du groupe IMPACT (*International Medical Products Anti-Counterfeiting Taskforce*, en français Groupe Spécial International Anti-Contrefaçon de Produits Médicaux) par l'OMS en 2006, visant à étudier spécifiquement le marché des contrefaçons. En association à des groupes d'intervention tels INTERPOL et l'Organisation Mondiale des Douanes, une opération internationale nommée

PANGEA III a été lancée en octobre 2010 et a permis une série d'arrestations et la saisie de médicaments et de dispositifs médicaux potentiellement dangereux qui pourront conduire au démantèlement de réseaux illicites (ANSM, 2010). Le groupe IMPACT a également créé des SPOC (Single Point of Contact) dans chaque pays, dont la mission est de centraliser les éléments recueillis à l'échelle nationale et de les transmettre aux SPOC des autres pays. Cette communication transfrontalière permet une vision globale des réseaux illicites de commerce de médicaments et dispositifs médicaux frauduleux (Conseil de l'Europe, 2012).

La mise en place de l'ensemble de ces réseaux de surveillance permet donc aux autorités de santé d'apprécier le marché des dispositifs médicaux et ses risques potentiels.

5.2.2. Campagne d'inspection 2009-2011 de l'ANSM

Entre 2009 et 2011, l'ANSM a conduit une grande campagne d'inspection des fabricants de dispositifs médicaux distribuant leurs produits sur le territoire français. Cette inspection concernait 9 entreprises fabriquant des produits de santé et 8 distributeurs et a été réalisée par la DIE (Direction de l'Inspection et des Établissements), de toutes nationalités. Parmi ces fabricants, 8 commercialisaient uniquement des produits résorbables à base d'acide hyaluronique plus ou moins réticulé, et un seul fabricant commercialisait une spécialité lentement résorbable à base d'acide polylactique.

Les objectifs de cette campagne étaient de :

- « vérifier les conditions de fabrication et la conformité, à la réglementation applicable aux dispositifs médicaux, des produits injectables de comblement fabriqués et mis sur le marché en France,
- vérifier les teneurs en acide hyaluronique et BDDE indiquées dans le dossier de conception des produits injectables de comblement à base de hyaluronate de sodium réticulé,
- évaluer, à partir de prélèvements effectués lors des inspections puis transmis à la Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) de l'Agence :
 - la cytotoxicité, la stérilité et le taux d'endotoxines bactériennes de chaque référence de produit,
 - dans les produits réticulés au BDDE : la teneur en BDDE résiduel ainsi que la masse moléculaire du hyaluronate de sodium ».

Cette campagne a donc évalué les pratiques des fabricants dans leur globalité : le respect de la législation, la composition des spécialités commercialisées, leur étiquetage et l'asepsie des conditions de fabrication.

Les résultats de cette inspection ont été publiés en février 2012 par le Département en Contrôle du Marché et ont mis en évidence un certain nombre de points positifs et de points pouvant être améliorés (annexe 4).

Les points positifs constatés dans les différents établissements inspectés ont été les suivants :

- les 9 fabricants ont correctement déclaré la mise sur le marché de leurs produits à l'ANSM,
- tous ont mis en place des systèmes de management et d'amélioration de la qualité,
- tous étiquettent leurs produits conformément aux normes,
- les processus de fabrication, de stérilisation et de contrôle sont satisfaisants pour 8 des fabricants inspectés,
- tous tracent correctement leurs produits et les matières premières utilisées.

Mais un nombre important de points à améliorer a été relevé (figure 23) :

- la documentation technique des produits qui, bien que consistante chez 8 fabricants (47% du panel inspecté), n'est pas complète pour ce qui concerne :
 - l'analyse des risques,
 - les données de biocompatibilité et de biodégradation des produits ainsi que les données de sécurité en cas d'injections répétées ;
- 10 établissements (59 % du panel des fabricants et distributeurs) n'effectuent pas ou effectuent de manière incomplète les audits internes et/ou externes (audits des sous-traitants et ne peuvent présenter de rapports d'audits ;
- 7 fabricants (41% des établissements inspectés) ne peuvent présenter de contrats complets établis avec leurs clients et leurs sous-traitants ;
- la gestion des non conformités, des réclamations, de la matériovigilance et des rappels dans 11 établissements (65 % du panel des fabricants et distributeurs), principalement chez les distributeurs, est insatisfaisante ;
- la gestion des ressources humaines présente des lacunes dans 10 établissements (59 % du panel des fabricants et distributeurs), du fait :

- de l'absence ou de l'incomplétude des fiches de fonctions, des habilitations et des délégations du personnel en charge de tâches spécifiques pouvant impacter la qualité du produit et la santé des patients,
- de l'absence de formation ou de l'incomplétude de la formation du personnel, ainsi que l'absence d'évaluation de l'efficacité des actions de formation lorsqu'elles existent.

Enfin, un seul établissement (fabricant) se distingue par le non-respect de la conformité aux exigences essentielles. Non seulement sur toutes les non-conformités précitées, mais également sur l'absence de données de biocompatibilité des produits et sur la composition de ces derniers qui, au regard des historiques de production, est différente de celle spécifiée dans leur dossier de conception présenté à l'organisme ayant délivré la certification CE de conformité permettant l'apposition du marquage CE. Les contrôles effectués par l'ANSM sur les prélèvements réalisés lors de l'inspection de cet établissement ont, de plus, révélé la présence d'endotoxines dans un lot de produit à une teneur anormalement élevée.

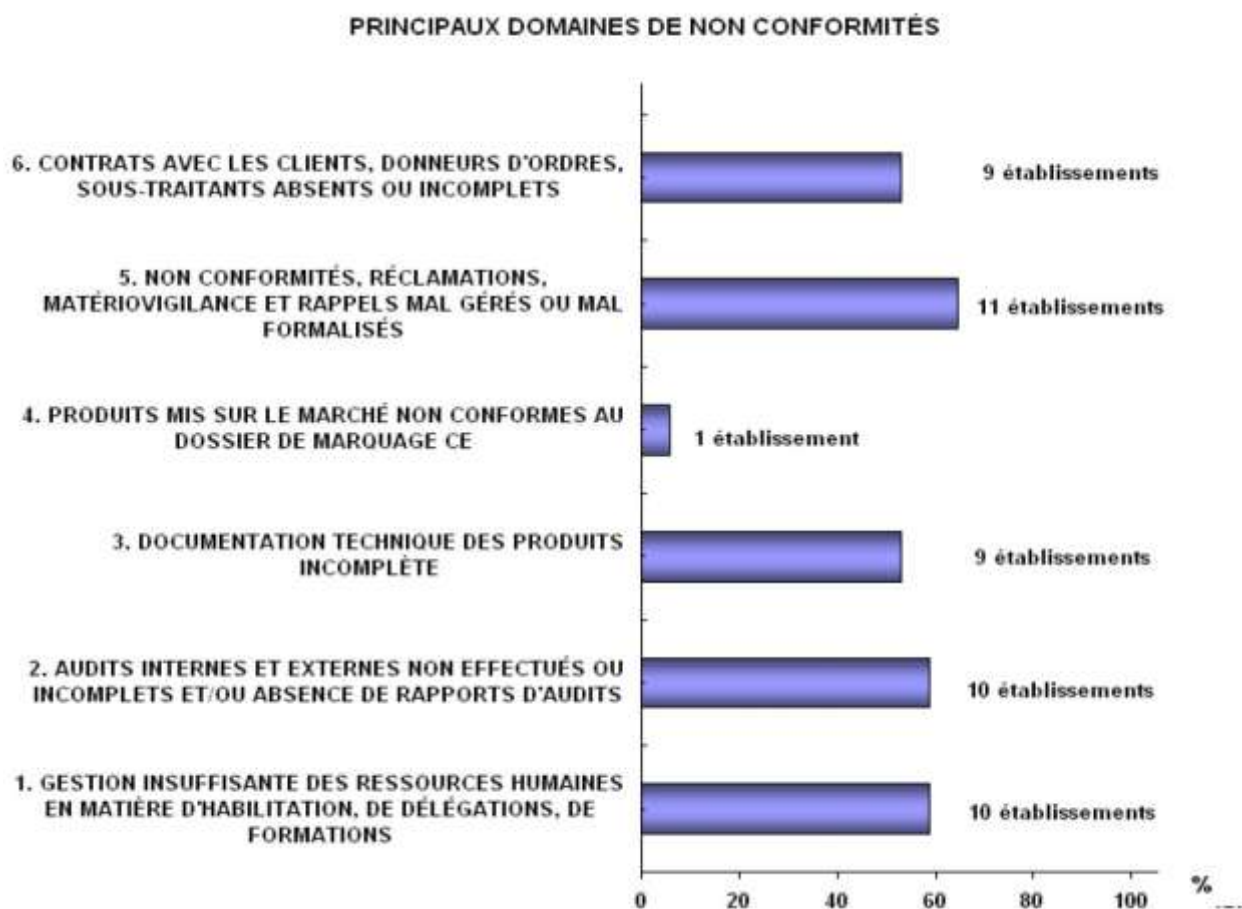


Figure 23. Répartition des non-conformités relevées dans les établissements inspectés (Bauval et al., 2012)

Tous les établissements inspectés ont ensuite reçu un rapport préliminaire, contenant les différents éléments relevés (Figure 24). Sur les dix-sept établissements inspectés, un a reçu un avertissement, un autre une décision de police sanitaire et les quinze autres un rapport avec un courrier classique d'accompagnement.

L'ANSM leur a par la suite transmit un rapport final contenant les décisions prises. Seize établissements ont reçu un rapport normal et un seul a fait l'objet d'une décision de police sanitaire. Concernant le fabricant ayant reçu un rapport préliminaire avec avertissement, compte tenu des actions correctives que les responsables se sont engagés à prendre, l'ANSM a pris la décision de lever l'avertissement.

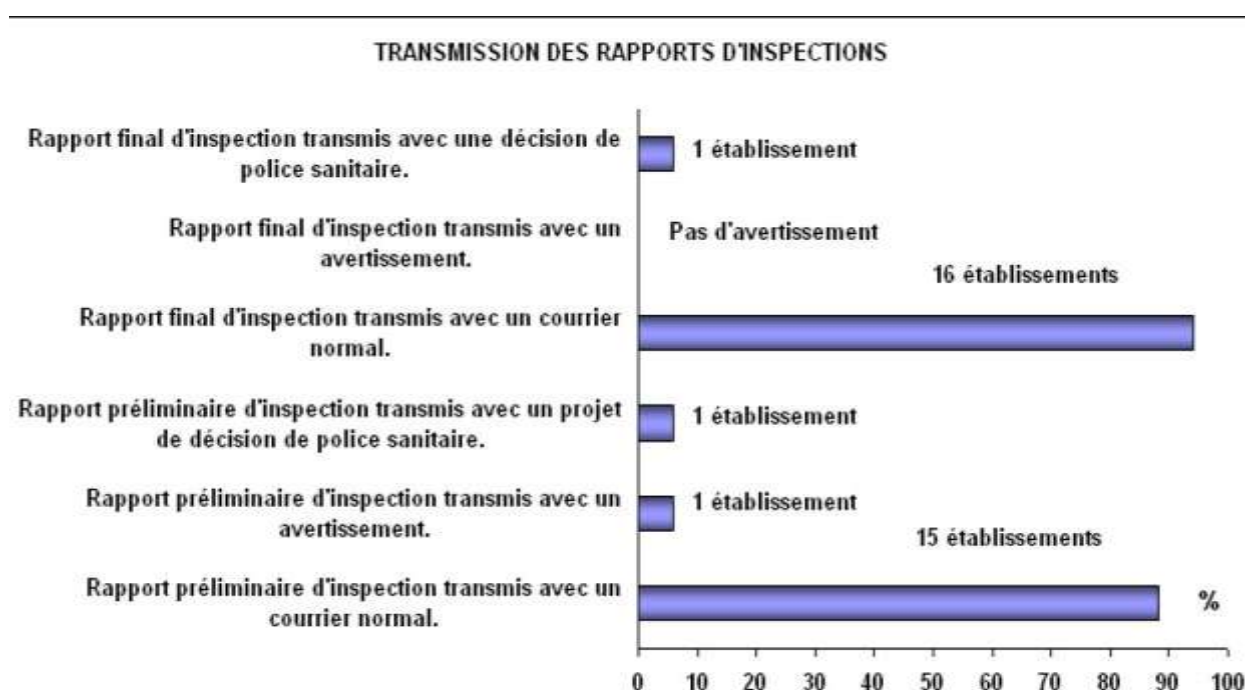


Figure 24. Rapports d'inspection et décisions prises par l'ANSM (Bauval *et al.*, 2012)

La fabrication des produits de comblement injectables est donc globalement conforme, mais certains points restent à parfaire. De graves abus ont également été découverts, l'un des fabricants ayant particulièrement attiré l'attention en raison du non-respect de plusieurs exigences : non-respect des exigences essentielles européennes, fraude au marquage CE, dossier de conception mensonger et non-respect des règles d'asepsie avec présence de taux élevés d'endotoxines bactériennes dans le produit fini.

Ces sérieux manquements à la réglementation ne concernent certes qu'un fabricant, mais amènent à réfléchir sur la sécurité des procédures de mise sur le marché utilisées actuellement.

5.3. Déclarations de matériovigilance

La matériovigilance a été définie dans l'article R.665-48 du Code de la Santé Publique comme étant la surveillance des incidents ou des risques d'incidents résultants de l'utilisation des dispositifs médicaux (Légifrance, 2004).

5.3.1. Qui doit signaler un incident rencontré avec un dispositif médical ?

La déclaration de matériovigilance concerne tous les professionnels de santé (fabricants, l'ANSM, médecins, pharmaciens, sages-femmes,..) ainsi que les utilisateurs et les tiers ayant connaissance d'incidents ou de risque d'incidents. En clair, toute personne peut déclarer un événement indésirable. Ces déclarations se font via une fiche de déclaration de matériovigilance, appelée fiche Cerfa n° 10246*04 (annexe 5), disponibles sur le site internet du gouvernement à l'adresse suivante : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10246.do. Elle peut être imprimée et remplie manuellement ou complétée en ligne et envoyée via internet.

5.3.2. Que doit-on signaler ?

Il faut signaler tout incident ou risque d'incident dès qu'un dispositif médical est mis en cause. Ceci inclut les faits relatifs au dispositif médical lui-même (dysfonctionnement, altération de ses performances, indications fausses ou insuffisance sur la notice, le mode d'emploi ou le manuel de maintenance) ou les conséquences cliniques pour le patient ou l'utilisateur.

La déclaration immédiate d'un événement indésirable ou d'un risque de survenue d'événement indésirable revêt un caractère obligatoire lorsqu'il est susceptible d'engendrer une dégradation grave de la santé du patient. Ont été définis comme incidents graves les événements suivants : décès du patient ou menace du pronostic vital, invalidité ou incapacité permanente ou importante, nécessité d'hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, toute circonstance nécessitant une intervention médicale ou chirurgicale et survenue d'une anomalie ou malformation congénitale.

Ne pas déclarer ce type d'accident est considéré comme une faute professionnelle et peut induire une sanction allant jusqu'à 3 ans d'emprisonnement et 45 000 euros d'amende (Légifrance, 2008).

A l'inverse, les cas d'effet indésirables considérés comme moins graves et/ou répétitifs peuvent être signalés de manière facultative selon une périodicité trimestrielle à l'ANSM (Angot et Saily, 2009). Les incidents peu graves regroupent les réactions nocives et non voulues se produisant lors de l'utilisation d'un dispositif médical conformément à sa destination, les dysfonctionnements ou altérations des caractéristiques ou des performances d'un dispositif médical, les indications erronées ou insuffisances dans la notice d'instruction, le mode d'emploi ou le manuel de maintenance.

Il faut cependant différencier les incidents rencontrés dans le cadre de l'utilisation normale des dispositifs médicaux et le mésusage, qui ne relève pas obligatoirement d'un signalement à l'ANSM. C'est une erreur ou une utilisation non conforme du dispositif médical ne mettant pas en cause celui-ci ou ses conditions d'utilisation recommandées (Causse-Allorent, 2004).

5.3.3. Organisation de la matériovigilance en France

Les fiches de matériovigilance sont envoyées au correspondant local de matériovigilance (CLMV) : chaque hôpital doit obligatoirement nommer un CLMV par une déclaration officielle (annexe 6), approuvée et signée par le directeur de l'hôpital et ensuite envoyée à l'ANSM où elle sera enregistrée. Le CLMV analyse, centralise et valide tout incident signalé mettant en cause un dispositif médical. Son rôle est de transmettre les informations triées et validées à l'ANSM et aux fabricants. En général, ce correspondant est un pharmacien, qui est également responsable de la formation des professionnels de santé à la matériovigilance, conduit des enquêtes de santé publique, et évalue les données concernant la fiabilité d'utilisation des dispositifs médicaux (ANSM, 2012b). Rappelons que les pharmaciens d'officine sont également tenus d'effectuer des déclarations de matériovigilance en cas d'incident ou d'accident relevé dans le cadre de l'utilisation d'un dispositif médical, puis de les envoyer au CLMV.

Le dernier maillon de la chaîne est l'ANSM, qui centralise et analyse les informations collectées par les CLMV et informe ensuite de la conduite à tenir l'ensemble des professionnels de santé susceptibles d'avoir été en contact avec le dispositif médical. A réception des déclarations de matériovigilance, l'ANSM fournit au déclarant(s) un accusé de réception portant un numéro d'enregistrement de signalement. Ce numéro permet de suivre le traitement l'état d'avancement de son signalement, et lorsque cette évaluation est aboutie, d'obtenir des informations concernant les éventuelles mesures prises par le fabricant et/ou l'ANSM (ceci ne fonctionne que pour les déclarations effectuées après 2010)

(figure 25). Pour ce faire, il suffit de se rendre sur le site de l'ANSM, à l'adresse suivante, et de taper le numéro d'enregistrement :

Dernière mise à jour : 2012-06-11

Répertoire des signalements de matériovigilance

Cette application permet à chaque déclarant d'incidents de matériovigilance de consulter l'état d'avancement de son signalement, et lorsque cette évaluation est aboutie, d'obtenir des informations concernant les éventuelles mesures prises par le fabricant et/ou l'ANSM.

Cette base de données, mise à jour tous les mois, contient uniquement les incidents enregistrés à partir du 1^{er} janvier 2010.

Les signalements concernant les PROTHÈSES MAMMAIRES IMPLANTABLES remplies de gel de silicone de la marque PIP ne sont pas accessibles dans l'outil de suivi des incidents de matériovigilance.

L'origine des complications liées à ces prothèses a été identifiée. Une décision de suspension de mise sur le marché de ce dispositif a été prise par l'ANSM (Hissaps) le 30 mars 2010 et des recommandations ont été adressées par l'ANSM (Hissaps) aux professionnels de santé et patients concernés.

Les données issues de ces signalements sont évaluées par l'ANSM dans le cadre du suivi mensuel des signalements relatifs aux prothèses mammaires pré-remplies de gel de silicone fabriquées par la société Poly Implant Prothèse (PIP). Ce suivi porte notamment sur le nombre de ruptures et les complications observées.

Ces données, ainsi que la décision de police sanitaire et les recommandations de suivi et de prise en charge des patientes concernées, sont à disposition sur le site Internet de l'ANSM, ansm.sanite.fr.

Taper le no. d'enregistrement de signalement figurant sur votre accusé de réception et Cliquer sur Recherche

Figure 25. Répertoire des signalements de matériovigilance (ANSM, 2012c)

Après réception et étude des déclarations de matériovigilance, l'ANSM peut intervenir de deux façons différentes. Premièrement, à la suite d'un signalement d'incident ou de risque d'incident provenant d'un déclarant. L'ANSM évalue les informations communiquées et apporte la réponse appropriée aux faits signalés : il s'agit des alertes ascendantes. Deuxièmement, à sa propre initiative lorsqu'elle juge que la sécurité sanitaire est en cause, à la suite du recueil d'informations comme des articles de presse, d'informations obtenues dans le cadre des conditions de mise sur le marché d'un dispositif marqué CE, des conclusions d'un dossier clinique nécessitant des investigations complémentaires, etc... : il s'agit des alertes descendantes.

La figure 25 résume simplement les différentes étapes de la déclaration d'un événement indésirable : l'utilisateur du dispositif médical signale tout dysfonctionnement au correspondant local de matériovigilance, qui transmet ensuite à l'ANSM et au fabricant.



Figure 26. Organisation de la matériovigilance en France (Fauchier, 2005)

5.3.4. Détermination du niveau de criticité des incidents

Après réception d'une déclaration de matériovigilance, l'ANSM évalue l'incident et définit un niveau de criticité : niveau mineur, majeur ou critique. La criticité est une méthode basée sur la combinaison de la gravité et de la probabilité de survenue d'un risque, reposant sur l'étude de trois facteurs : fréquence, gravité et détectabilité. Le quatrième niveau, dit spécifique, est indépendant de la criticité (Raison-Peyron, 2011). En fonction du niveau de criticité déterminé, la procédure appliquée est différente (Figure 26).

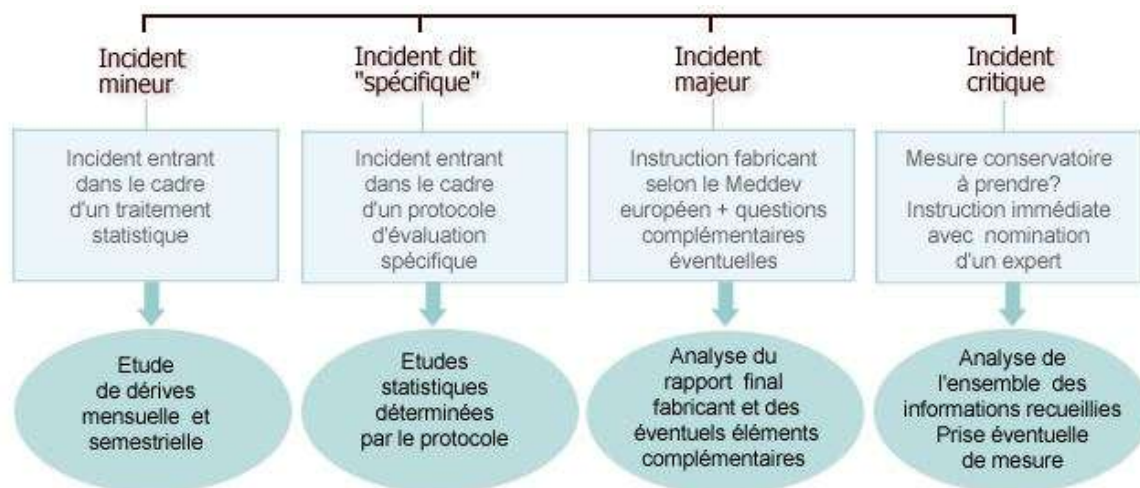


Figure 27. Différents niveaux de criticité des incidents et leurs procédures de traitement (ANSM, 2012a)

Les incidents mineurs, peu graves, ne nécessitent pas d'information complémentaire de la part du fabricant. Ils font uniquement l'objet d'un suivi statistique pour détection d'éventuelles dérives. Le fabricant et le déclarant sont informés en temps réel, de ce mode de traitement. Il peut s'agir par exemple d'un dysfonctionnement d'un dispositif médical, tel qu'un cathéter, relevé avant qu'il ne soit utilisé sur le patient et donc sans conséquences cliniques aucunes.

Les incidents majeurs nécessitent, de la part du fabricant, une investigation, avec ou sans expertise du dispositif médical. Les résultats de cette investigation sont transmis à l'ANSM par le fabricant sous 60 jours, par un rapport européen, basé sur les guidelines MEDDEV, comprenant l'analyse de la cause et les mesures correctives mises en place. Sauf avis contraire du fabricant, l'analyse de la cause et les mesures correctives prises par le fabricant sont transmises aux déclarants (ANSM, 2012a).

Les incidents critiques, comme par exemple la mise en évidence de dysfonctions constatées sur un lot de pace-makers après leur implantation, requièrent une évaluation immédiate en raison de leur importance. Ils nécessitent de collecter, auprès du fabricant et

du déclarant, un maximum d'informations complémentaires et de consulter un expert externe à l'ANSM et au fabricant. Cet expert juge la nécessité de prendre ou non une mesure sanitaire. Comme pour les incidents majeurs, un rapport final type MEDDEV est transmis à l'ANSM par le fabricant sous 60 jours (Raison-Peyron, 2011).

Les incidents dits spécifiques sont des incidents connus, de fréquence élevée, souvent graves, mettant en cause un type de dispositifs particulier. Ils sont collectés, analysés statistiquement et comparés avec les volumes de ventes. Les analyses à mener sont déterminées par la sous-commission technique concernée, et répondent à des protocoles d'évaluation particuliers (AFSSAPS, 2005). Récemment, un plan de gestion d'incident spécifique a été mis en place après le constat des non conformités des prothèses mammaires commercialisées par société Poly Implant Prothèse (PIP), qui étaient remplies d'un gel de silicone frelaté.

5.3.5. Objectifs du système de matériovigilance en France

L'objectif principal de la matériovigilance est d'éviter que ne se (re)produisent des incidents et risques d'incidents graves mettant en cause des dispositifs médicaux en prenant les mesures préventives et/ou correctives appropriées, tel que les retraits de lots, des restrictions d'utilisation ou des demandes de maintenance. Pour que ces actions puissent être mises en place, il est primordial que toute personne ayant constaté un événement indésirable le prenne au sérieux et remplisse le plus précisément possible une fiche de déclaration de matériovigilance (ANSM, 2012b).

L'information recherchée n'est pas seulement la cause de l'incident ou de l'accident, mais doit répondre aux trois questions suivantes :

- le dispositif médical est-il la seule cause de l'incident ? Il s'agit ici de déterminer l'imputabilité de l'incident au dispositif médical utilisé,

- quelle est la gravité de l'incident ? Trois échelons existent actuellement pour décrire la gravité d'un incident : décès, incident grave ou incident mineur,

- l'incident est-il reproductible ?

De manière générale, il est difficile pour le déclarant de déterminer objectivement la gravité ou le risque de gravité pour la santé du patient. L'appréciation est laissée au correspondant de matériovigilance et/ou à l'ANSM.

De plus, la proportion d'incidents déclarés est faible comparativement au nombre d'incidents réels. Par exemple, dans la région Midi-Pyrénées, seuls 33% des incidents sont envoyés à l'ANSM, dont 7% via les rapports trimestriels et 26% immédiatement après

constatation de l'événement (Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales de Midi-Pyrénées, 2006).

5.3.6. Cas des produits injectables de comblement des rides

La large utilisation de produits injectables de comblement des rides et l'augmentation de la demande en médecine esthétique a conduit l'ANSM à élaborer deux formulaires de déclaration de matériovigilance spécifiques à ces produits afin de faciliter la démarche du déclarant : un formulaire destiné aux praticiens et un destiné aux patients. Ces formulaires seront bientôt disponibles sur le site de l'ANSM (Ghislain, 2010). Deux exemples de retraits de produits de comblement des rides du marché français grâce aux investigations menées par les réseaux de matériovigilance sont décrits ci-dessous.

En 2007, grâce au réseau de matériovigilance associé à la surveillance du marché par les autorités sanitaires, le produit injectable de comblement des rides Dermalive® du laboratoire Dermatech® a vu sa commercialisation arrêtée. Ce produit, contenant des particules de polymères non résorbables, a provoqué des effets indésirables très graves, bien plus graves que ceux décrits par la notice d'utilisation fournie par le fabricant et d'apparition très tardive (Ghislain, 2010). Suite au nombre important d'incidents et d'accidents relevés, le laboratoire a décidé d'arrêter la fabrication de Dermalive®.

En 2010, la société Merz Pharmaceuticals® a cessé la production du produit Novabel®, composé de particules d'alginate, suite à la décision de son service interne de traitement des déclarations de matériovigilance. En effet, en cinq mois de commercialisation, Merz Pharmaceuticals® a enregistré 70 signalements d'incidents, dont 26 cas de nodules, 10 cas d'indurations sous-cutanées et 3 cas de granulomes, sur un total de 12 000 patients ayant reçu des injections de Novabel® (AFSSAPS, 2010c). Avant le lancement de Novabel®, Merz Pharmaceuticals® avait mené deux études cliniques prospectives incluant 188 patients et dont les données à 18 mois avaient démontré son efficacité et sa tolérance. Au vu des incidents relevés en cinq mois de commercialisation, le fabricant a envoyé à l'AFSSAPS et à tous les praticiens ayant pu utiliser Novabel® deux notes d'information urgentes, leur demandant de ne plus employer Novabel® (annexe 7 et 8). La réalisation d'études cliniques complémentaires a été proposée par le fabricant afin de préciser les facteurs déclenchant des réactions indésirables en vue d'aboutir à l'élaboration d'un protocole thérapeutique d'utilisation (Laboratoire Merz Pharmaceuticals®, 2010). A ce jour le produit n'est toujours pas réapparu sur le marché des produits injectables de comblement des rides.

5.4. Création du réseau de Vigilance en Dermatologie Esthétique et Correctrice (VigiDEC)

L'augmentation du recours aux injections de produits de comblement des rides a conduit la Société Française de Dermatologie à créer un groupe thématique, le gDEC (Groupe de Dermatologie Esthétique et Correctrice). Les travaux du gDEC s'adressent aux praticiens mais également aux patients via leur site internet. Ses objectifs sont multiples, ils assurent une formation continue aux médecins souhaitant se former ou s'améliorer dans le domaine de la dermatologie esthétique, réalisent des études spécifiques, établissent des règles de bonnes pratiques et assurent une collecte des événements indésirables via le réseau de vigilance VigiDEC (Michaud, 2009).

Ce réseau est un système de déclaration basé sur le volontariat, qui recueille et centralise tous les événements indésirables rencontrés par les praticiens lors d'actes de comblement des rides. A partir de ces informations recueillies, le groupe de travail élabore et publie des référentiels, des synthèses et éventuellement des alertes relatives à l'utilisation de certains produits (Vigan, 2009).

En pratique, tout médecin peut déclarer un cas, il n'est pas nécessaire d'être membre du Groupe gDEC. Pour ce faire, VigiDEC fournit une fiche de recueil à remplir en cas de confrontation à un événement inhabituel. Dès qu'un médecin fait parvenir une déclaration, il devient « vigilant » du réseau, même s'il n'est pas membre du groupe (Roos et Vigan, 2009).

La réponse de VigiDEC se compose de trois phases :

- d'abord, un accusé de réception est adressé au déclarant. Cet accusé s'accompagne d'informations et de conseils afin d'aider de l'aider à gérer la situation et le patient,
- ensuite, VigiDEC regroupe les éventuels cas similaires et contacte le fabricant du produit,
- enfin, VigiDEC envoie aux membres du gDEC et aux médecins non membres ayant participé aux déclarations un « message de vigilance activée », qui est également disponible sur le site internet. Dans les cas les plus sérieux, une publication collective peut être envisagée.

La figure 27 expose la procédure déclenchée et le fonctionnement de VigiDEC lors de la déclaration d'un cas de dysfonctionnement d'un dispositif médical.

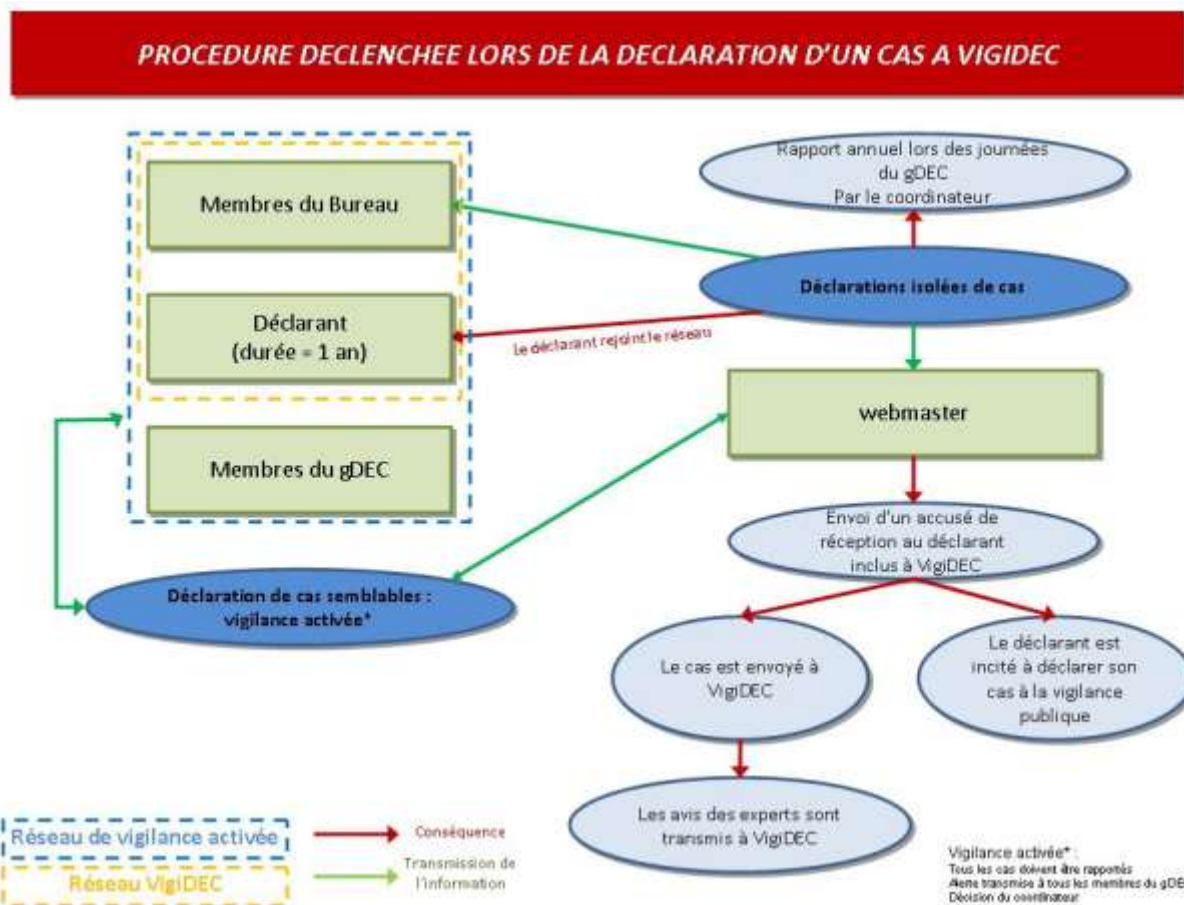


Figure 28. Organisation de Vigidec (gDEC, 2012)

Il faut cependant rappeler qu'une déclaration à Vigidec ne remplace pas la déclaration de matériovigilance à l'ANSM, même si elles s'avèrent très utiles dans la gestion et la diffusion de l'information médicale.

6. CONCLUSION

Nous avons donc vu que l'approbation des autorités de santé avant la mise sur le marché d'un dispositif médical n'est pas nécessaire, tant que le dispositif en question satisfait aux exigences essentielles européennes lui permettant d'apposer un marquage CE. Ceci exige donc une surveillance du marché renforcée afin d'éviter tout scandale sanitaire. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), en collaboration avec les fabricants, supervise en permanence leur commercialisation grâce à des actions de veille sanitaire et prête une attention particulière à tous les incidents ou accidents rencontrés lors de leur utilisation à grande échelle. Les décisions et mesures correctives proposées ou entreprises permettent alors une gestion optimale des risques pour les patients, comme par exemple le retrait ou la suspension de certains produits, à l'image des spécialités Dermalive® en 2007 et Novabel® en 2010.

Impliqués dans la surveillance du marché français des produits injectables de comblement des rides, les médecins et les pharmaciens deviennent acteurs dans la lutte contre les dérives et les risques de scandales sanitaires. Il est alors important qu'ils aient connaissance des différents produits proposés par les fabricants et de leurs effets secondaires. D'autant plus que nous sommes actuellement dans une situation où la population vieillit de plus en plus, se préoccupe activement et à tous âges de « bien vieillir », et se tourne volontiers vers des techniques de médecine esthétique pour ralentir l'impact du temps sur l'apparence.

Les dispositifs de sécurité et de vigilance appliqués sur les dispositifs injectables de comblement des rides ont prouvé leur efficacité et leur importance, toutefois de nouvelles recommandations devraient probablement apparaître et encadrer de manière encore plus stricte le marché français, à l'image de celui des médicaments. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé a annoncé que ceci débutera par l'apparition des formulaires de déclaration de matériovigilance spécifiques aux produits de comblement des rides et par l'apparition du projet de capacité de Médecine Morpho-Esthétique et des Sciences de la Longévité (Rivelieulx de Varax, 2011). De plus, les récents scandales sanitaires, en particulier celui des prothèses PIP, et l'intérêt qu'ils suscitent, renforcent cette idée et laissent à penser que d'autres réglementations devraient voir le jour.

Sécuriser le marché des dispositifs médicaux de comblement des rides permettra également de restituer la confiance du patient dans ces produits, qui restent un moyen efficace et sûr, lorsqu'ils sont correctement employés, de lutter contre le vieillissement cutané et d'obtenir un réel rajeunissement du visage.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Actions-traitements (2008). En Savoir plus sur le NEW FILL, fiche d'information. Disponible sur <http://www.actions-traitements.org/spip.php?article1332>, consulté le 31/08/2012

AFNOR (Association Française de Normalisation) (2012). Les laboratoires pharmaceutiques : normes, certifications, stages de formation. Disponible sur <http://www.afnor.org/profils/activite/sante-et-medico-social/focus/les-laboratoires-pharmaceutiques-normes-certifications-stages-de-formation>, consulté le 10/08/2012

AFSSAPS (2005). Kit de formation à la matériovigilance : aspects réglementaires. Disponible sur ansm.sante.fr/var/ansm.../cfb4592db7b4eeecd08ff8bf2a5c1715.pdf, consulté le 14/09/2012.

AFSSAPS (2007). La décision de police sanitaire sur la société Procytech®. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/content/download/11393/136589/version/1/file/dps-procytech.pdf>, consulté le 29/10/2012.

AFSSAPS (2010a). Guide non opposable, à l'attention des porteurs de projets « Développement et marquage CE d'un dispositif médical : informations générales ». Version draft pour consultation. 48 pages. Disponible sur http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f3eee07f1adf31658b34905dcda65fe.pdf, consulté le 09/09/2012.

AFSSAPS (2010b). La Directive 2007/47/CE, l'essentiel des changements, fiche d'information, mars. Disponible sur ansm.sante.fr/content/download/.../1/.../InfoDirective2007-47-CE.pdf, consulté le 14/09/2012.

AFSSAPS (2010c). Novabel produit de comblement dermique - Merz Pharma France - Information de sécurité. Courrier d'information de Merz Pharmaceuticals. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/content/download/27576/366107/version/1/file/mes-100903-NovabelMerz1.pdf>, consulté le 26/10/2012.

AFSSAPS (2011). Hyalskin, Mesoface, Reparestim, Biostyle, Rofilan Hylan Gel, Philoderm Beauty Gel, Zetaderm, Zetavisc, Esthirase, Philoderm, Professional, Mesoface, Repairs, Refills et Stimulates - Retrait de lots. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Decisions-de-l-agence-Decisions-de-police-sanitaire/Decision-du-03-octobre-2011-portant-retrait-et-suspension-de-la-fabrication-de-la-mise-sur-le-marche-de-la-distribution-de-l-exportation-et-de-l-utilisation-des-produits-de-traitement-et-de-comblement-des-rides-des-depressions-cutanees-et-de-restauration-des-volumes-fabriques-par-la-societe-CHOC-MEDICAL-et-mis-sur-le-marche-par-la-societe-CHOC-MEDICAL-sous-les-marques-Hyalskin-R-Mesoface-R-et-Reparestim-HA-R-par-la-societe-SUN-COMMUNICATION-sous-la-marque-Biostyle-R-par-la-societe-PHILODERM-AESTHETICS-sous-les-marques-Zetaderm-R-Zetavisc-R-et-Mesoface->

[Philoderm-Professional-R-et-abrogeant-la-decision-du-4-juillet-2011](#), consulté le 29/10/2012.

Angot C., Saily A.-C. (2009). Matériovigilance, comment signaler ?. Responsabilité N° 35. Disponible sur <http://www.macsfr.fr/>, consulté le 24/07/2012.

American Society for Aesthetic Plastic Surgery (2011). Cosmetic surgery national data bank statistics, page 5. Disponible sur <http://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-2011-Stats.pdf>, consulté le 14/09/2012.

ANSM (2010). OPERATION PANGAEA III - Lutte contre les réseaux de vente illicite de médicaments sur Internet – Communiqué du 14 octobre 2010. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Operation-PANGAEA-IV-Lutte-contre-les-reseaux-de-vente-illicite-de-medicaments-sur-Internet-Communiquer>, consulté le 18/07/2012.

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) (2011). dossier thématique, Produits injectables de comblement des rides. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Elements-de-contexte/%28offset%29/0>, consulté le 08/06/2012.

ANSM (2012a). Matériovigilance. Disponible sur [http://ansm.sante.fr/Activites/Materiovigilance/Materiovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Materiovigilance/Materiovigilance/(offset)/0), consulté le 10/08/2012.

ANSM (2012b). Enregistrement d'un correspondant local de matériovigilance. Fiche établie par la Direction de l'Evaluation des Dispositifs Médicaux, Département des vigilances. Disponible sur [http://ansm.sante.fr/Activites/Materiovigilance/Materiovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Activites/Materiovigilance/Materiovigilance/(offset)/0), consulté le 14/09/2012.

ANSM (2012c). Répertoire des signalements de matériovigilance. Disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/vigimater/index.php>, consulté le 02/02/2013.

Apikian M., Rroberts S., Goodman J. (2007). Adverse reactions to polylactic acid injections in the periorbital area. Journal of Cosmetic Dermatology 6 (2), 95-101.

Arin M.-J., Bäte J., Krieg T., Hunzelmann N. (2005). Silicone granuloma of the face treated with minocycline. Journal of American Academy of Dermatology 52 (2), 53-56.

Ascher B., Cerceau M., Baspeyras M., Rossi B. (2004). Les comblements par l'acide hyaluronique. Annales de Chirurgie Plastique Esthétique 49, 465-485.

Atallah Chu L. (2008). Les bonnes indications des injections d'acide hyaluronique, particularités techniques et résultats espérés. Dermatologie Pratique. Disponible sur <http://www.dermatologie-pratique.com/journal/article/les-bonnes-indications-des-injections-d-acide-hyaluronique-particularites-techniques>, consulté le 15/07/2012.

Athre Raghus S. (2007). Facial fillers agents. Operative Techniques Otorngology 18, 243-247.

Bachelier J-L., Deutsch J-J., Dewandre L. (2009). Dermyal : positionnement et études cliniques d'un filler à l'acide hyaluronique en 2009. Journal de Médecine Esthétique et de Chirurgie Dermatologique, XXXVI, 143, 151-157.

Bacchetta J., Ranchin B., Dubourg L., Cochat P. (2010). Vitamine D : un acteur majeur en santé?. Archives de Pédiatrie 17 (12), 1687-1695.

Baumann L., Halem M-L. (2003). Lip silicone granulomatous foreign body reaction treated with aldara (imiquimod 5%). Dermatologic Surgery 29(4), 429-432.

Baumann L., Blyumin M., Saghari S. (2009). Dermal fillers, Cosmetic Dermatology: principles and practice. Second Edition, Chapitre 23, 191-211. Editions McGraw-Hill Professional.

Bauval L., Born J-C., Bruneaux F. (2012). Unité Inspection des Dispositifs Médicaux, Rapport de la campagne d'inspection 2009-2001, Produits injectables de comblement des rides. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Campagne-d-inspection-2009-2011-sur-les-produits-injectables-de-comblement-des-rides/>, consulté le 12/09/2012.

Beer K. (2010). Polylactic acid fillers. Cosmetic dermatology: products and procedures, chapitre 46: 371-374. Editeur Z. D. Draelos.

Bennett M., Henderson R. (2003). Introduction to cosmetic dermatology. Current Problems in Dermatology 15 (2), 43-83.

Boisnic S., Branchet M.-C. (2005). Vieillessement cutané chronologique. Cosmétique et Dermatologie Esthétique 2 (4), 232-241.

Bonnet C., Alamigeon F., Micheels P. (2010). Guide complet des soins esthétiques. 35-51. Editeur Eyrolles Paris.

Borel J-P., Maquart F-X., Le Peuch C., Randoux A., Gillery P., Bellon G., Monboisse J-C. (1997). Biochimie Dynamique, page 719. Editeur Maloine.

Bui P., Pons-Guiraud A. (2009). L'art du comblement et de la volumétrie, 197-223. Editeur Arnette, Paris.

Causse-Allorent S. (2004). Le circuit triangulaire des signalements de matériovigilance: apport de ce système dans la sécurité des dispositifs médicaux, 39-52. Thèse, faculté de Pharmacie, Université de Nantes, 183 pages.

Chiche P. (2004). Sanction de la mauvaise tenue du dossier médical : Conseil d'État, 28 avril 2003, n° 238181, M. André P. Gestions hospitalières 435, 284-285.

Chiresthétique.info (2012). Schéma anatomique : rides. Disponible sur <http://www.chiresthetique.info/chirurgie-esthetique/peeling.php?langue=fr&page=3>, consulté le 09/09/2012.

Code de la Santé Publique (2012). Article R5211-11, Modifié par Décret n°2012-597 du 27 avril 2012 - art. 5.

Cohen S-R., Born T. (2009). Facial rejuvenation with fillers, 77-93. Editeur Saunders Elsevier.

Commission européenne (2010a). Direction générale des entreprises et de l'industrie, Le marquage CE vous ouvre les portes du marché européen, brochure d'information. Disponible sur <http://www.industrie.gouv.fr/libre-circulation-produits/marquage-ce.pdf>, consulté le 09/09/2012.

Commission Européenne (2010b). Guide to the implementation of directives based on the New Approach and the Global Approach. Disponible sur http://ec.europa.eu/enterprise/policies/single-market-goods/files/blue-guide/guidepublic_en.pdf, consulté le 09/09/2012.

Commission Européenne (2010c). MEDICAL DEVICES: Guidance document - Classification of medical devices, Guidelines relating to the application of the council directive 93/42/EEC on medical devices. Disponible sur http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/meddev/2_4_1_rev_9_classification_en.pdf, consulté le 09/09/2012.

Conseil de l'Europe (2012). Fiche d'information « contrefaçons de produits médicaux et infractions similaires ». Disponible sur http://www.coe.int/t/dghl/standardsetting/medicrime/Fact%20sheet_FR.pdf (dernière mise à jour le 07/05/2012), consulté le 09/09/2012.

Cox H.,Hinz M., Lubno M., McCarthy Slater M., Newfield S. , Scott-Tilley D. , Sridaromont K. (2004). Applications cliniques des diagnostics infirmiers, 121-129. Editeur De Boeck.

Cross P-C., Mercer R. (1995). Ultrastructure cellulaire et tissulaire: Approche fonctionnelle, 253-255. Editeur De Boeck.

Dahan S., Michaud T. (2006). Les lasers en dermatologie (2è édition), 127-128. Editeur Wolters Kluwer.

Dallara J-M. (2008). Produits de comblements volumateurs. Annales de Dermatologie 136, supplément 6, 290-292.

DeFranco A., Locksley R., Robertson M. (2009). Immunité: la réponse immunitaire dans les réactions infectieuses et inflammatoires, 8-10. Editeur De Boeck.

Delaunay C. , Meslier F., Oustalniol J., Savignac B. (2012). Guide d'anatomie et physiologie, 52-59. Editeur Florence Guichard.

Denton A., Shoman N. (2010). Porcine collagen: Evolence. Office-Base Cosmetic Procedures and Techniques, 68-70.

De Padova M-P., Iorizzo M., Tosti A. (2008). Biorejuvenation: theory and practice. Clinics in Dermatology 26, 177–181.

Deville S. (2010). La dispensation des dispositifs médicaux à l'officine, quelques exemples. Thèse, Faculté de Pharmacie, Université Henri Poincaré, Nancy 1, 130 pages.

Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales de Midi-Pyrénées (2006). Dispositifs médicaux : concepts et réalités de terrain, Guide juridique et pratique.

Doutre M-S. (2008). Immunité et produits de comblement. Nouvelles Dermatologiques 27, supplément 2, 20-22.

Dréno B. (2008). Anatomie, immunologie de la peau et de ses annexes. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 135 (S3), 149-152. Dréno B. (2009). Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Annales de dermatologie 136 (S6), 247-251.

Dubois J. (2007). La Peau : De la santé à la beauté - Notions de dermatologie et de dermocosmétologie, 23-26. Editeur Privat.

Eppley B-L., Dadvand B. (2006). Injectable Soft-Tissue Fillers: Clinical Overview. Plastic & Reconstructive Surgery 118 (4), 98-106.

Eurasanté (2007). Guide pratique du marquage CE des dispositifs médicaux (nouvelle édition). Disponible sur http://www.eurasante.com/fileadmin/web/pdf-publications/Le-marquage-CE-des-DM_Eurasante-2006.pdf, consulté le 19/07/2012.

Estrade M-N. (2006). Conseil en cosmétologie, 2^{ème} édition, 49-60. Editeur Wolters Kluwer France.

Fauchier L. (2005). Aspects généraux et réglementaires de la matériovigilance des stimulateurs et des défibrillateurs cardiaques. Annales de Cardiologie et d'Angéiologie, 54 (1), 38-43.

Flageul G., Aharoni C. (2004). Collagène injectable. Annales de Chirurgie Plastique et Esthétique 49 (5), 460-464.

G-MED (2012). Marquage CE. Disponible sur http://www.gmed.fr/pages/services/marquage_ce.asp, consulté le 19/07/2012.

Gassia V., Grogard C., Michaud T. (2007). Dermatologie esthétique : Du concept à l'exercice professionnel, 128-152. Editeur Arnette, Paris.

Gassia V. (2008). La toxine botulique dans le traitement des rides du tiers supérieur de la face. Annales de Dermatologie et Vénéréologie, 135 S3, 299-305.

Gassia V., Grogard C., Michaud T. (2009). La consultation esthétique au sein de l'activité du dermatologue. *Annales de Dermatologie et Vénéréologie* 136 (6), 390-392.

Gassia V. (2011). Le vieillissement périorbitaire. *Réalités thérapeutiques en dermatovénéréologie* 1, 203, 21-24.

gDEC (2012). Fonctionnement de VigiDEC. Disponible sur <http://www.grdec.com/>, consulté le 02/08/2012.

Georgel A. (2008). Pénétration transcutanée des substances actives. Application en dermocosmétologie, 7-13. Thèse, faculté de Pharmacie, Université Henri Poincaré – Nancy 1, 173 pages.

Ghislain J-C. (2010). Point sur les produits injectables de comblement des rides, Les Matinées avec la Presse, Le rendez-vous presse de l'AFSSAPS. Disponible sur http://www.afssaps.fr/var/ansm_site/storage/original/application/321d435aa91ae321e80d6e74b5dd6620.pdf, consulté le 14/09/2012.

Ghislain J-C. (2011). Evolution du marquage CE des dispositifs médicaux, Journée d'information fabricants. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/presentation_globale.pdf, consulté le 14/09/2012.

Ginat D-T., Schatz C-J. (2012). Imaging Features of Midface Injectables Fillers and Associated Complications. *American Journal of Neuroradiology* (Jul 2012), 1-7.

Gladstone H-B., Cohen J-L. (2007). Adverse Effects When Injecting Facial Fillers. *Seminar in Cutaneous Medicine and Surgery* 26, 34-39.

Glogau R. (2012). Fillers : from the past to the future. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 31, 78-87.

Grollier G. Le Moal G., Robert R. (2004). Infections dues aux bactéries anaérobies de la flore endogène (*Clostridium difficile* et *Actinomyces* exclus). *EMC - Maladies Infectieuses* 1 (4), 262-280.

Guimberteau J.-C., Delage J.-P., Wong J. (2009). Faire peau neuve. *Annales de chirurgie plastique esthétique* 55, 255—266.

Guimberteau J.-C. (2012). Approche anatomique endoscopique du tissu adipeux. Continuité fibrillaire dans l'hypoderme. *Annales de chirurgie plastique esthétique* 57, 450—453.

Haroche A. (2012). Injections d'acide hyaluronique : médecins et dentistes sur les dents, *Journal International de Médecine*, article publié le 13/02/2012. Disponible sur http://www.jim.fr/e-docs/00/01/FB/40/document_actu_pro.phtml, consulté le 09/09/2012.

HAS (2008). Commission d'Évaluation des Produits et des Prestations, Avis de la Commission du 14 octobre 2008 modifiant l'avis du 30 janvier 2008.

HAS (2009). Parcours du dispositif médical, guide pratique. Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/guide_pratique_dm.pdf, consulté le 09/09/2012.

Herault M. (2010). Complications de l'utilisation de la silicone liquide et des produits de comblement des rides : A propos de deux observations et revue de la littérature, Thèse, Faculté de Médecine, Université Henri Poincaré, 117 pages.

Hung-Viet T. (2007). Caractérisation des propriétés mécaniques de la peau humaine in vivo via l'IRM, 12-16. Thèse, Université de Technologie de Compiègne, 162 pages.

Ilo.org (2012). Les récepteurs cutanés. Disponible sur http://www.ilo.org/safework_bookshelf/french?content&nd=857170125, consulté le 10/11/2012.

IMCAS (International Master Course of Aging Skin, 2008). Dossier de presse du congrès de janvier 2008, Les enjeux de l'esthétique médicale en 2008.

IMCAS (International Master Course of Aging Skin, 2011). Nouvelles interventions, nouveaux outils, toutes les innovations 2011, dossier de presse, rapport du 13ème congrès.

ISO (International Organization of Standardization, 2007). Liste des normes. Disponibles sur http://www.iso.org/iso/fr/home/store/catalogue_ics.htm, consulté le 21/07/2012.

JOCE (Journal officiel des Communautés européennes) (2003). Liste des organismes notifiés par les Etats membres et par les pays de l'Association Européenne de libre-échange, n°C302 du 12 septembre 2003. Disponible sur <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2003:302:0001:0414:FR:PDF>, consulté le 12/09/2012.

Journal officiel de l'Union européenne (2007). Directive 2007/47/ce du parlement européen et du conseil du 5 septembre 2007. Disponible sur <http://www.lne.fr/publications/directives/07-47.pdf>, consulté le 01/09/2012.

Khayati M. (2009). Vieillesse cutanée : physiologie, clinique, prévention et traitements. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie 9 (50), 65-71.

Kierszenbaum A. (2006). Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique, 98-99. Editeur De Boeck.

Krause W. (2005). Krause's Essential Human Histology for Medical Students, 149-152. Editeur Universal Publishers USA.

Kurz A. (2008). Physiology of Thermoregulation. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 22, (4), 627-644.

Kusin S., Lippitz J.(2009). Skin fillers. Disease-a-Month 55 (4), 236-256.

Laboratoire Merz Pharmaceuticals® (2010). Urgent - Note d'information relative à Novabel®. Disponibles sur <http://ansm.sante.fr/content/download/27578/366117/version/1/file/mes-100903-NovabelMerz2.pdf>, consulté le 28/10/2012.

Laboratoire Rofil Medical Nederland (2005). Product info : Rofil Rofilan / Rofil Reviderm Intra. Disponible sur <http://www.triumphobesity.com/revidermeng.pdf>, consulté le 09/09/2012.

Laeschke K. (2004). Biocompatibility of Microparticles into Soft Tissue Fillers. Seminar in Cutaneous Medicine and Surgery 23, 214-217.

Lamour V., Kaplan M. (2010). Rajeunir ? Agir contre le vieillissement cellulaire, 336-348. Editeur Robert Laffont Paris.

Le Bars D., Willer J-C. (2004). Physiologie de la douleur. EMC-Anesthésie Réanimation 1 (4), 227–266.

Leccia M-T. (2006). Le vieillissement cutané photo-induit. EMC-Cosmétologie Et Dermatologie Esthétique, 209-218.

Le Forum des Droits sur Internet (2011). Fiche de synthèse – cadre général de la commercialisation en ligne des produits de santé. Disponible sur <http://www.foruminternet.org/particuliers/fiches-pratiques/consommateurs/produits-de-sante-en-ligne/fiche-de-synthese-cadre-general-de-la-commercialisation-en-ligne-des-produits-de-sante-2767.html>, consulté le 18/07/2012.

Légifrance (1996). Décret no 96-32 du 15 janvier 1996 relatif à la matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux et modifiant le code de la santé publique. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000557885&fastPos=1&fastReqId=41296795&categorieLien=id&oldAction=rechTexte>, consulté le 10/06/2012.

Légifrance (1998). Loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, JORF n°151 du 2 juillet 1998. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000573437&dateTexte=&categorieLien=id>, consulté le 17/08/2012

Légifrance (2000). Décision du 31 mai 2000 relative à l'interdiction d'importation, d'exportation, de mise sur le marché et d'utilisation de la silicone liquide injectable à visée esthétique, JORF n°133 du 9 juin 2000 page 8735, disponibles sur <http://www.legifrance.gouv.fr>, consulté le 17/08/2012.

Légifrance (2004). Code de la santé publique - Article R665-48. Disponible sur http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=3056597699C29B163CACCA3065E45B3D.tpdjo15v_1?idArticle=LEGIARTI000006801701&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20040807, consulté le 24/07/2012.

Légifrance (2006). Décret n°2006-1497 du 29 novembre 2006 fixant les règles particulières de la matériovigilance exercée sur certains dispositifs médicaux et modifiant le code de la santé publique. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006054829>, consulté le 18/08/2012.

Légifrance (2008). Ordonnance n° 2008-717 du 17 juillet 2008 portant sur les dispositions pénales relatives à certains produits de santé, JORF n°0167 du 19 juillet 2008 page 11599 texte n° 61. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019215060>, consulté le 24/07/2012.

Légifrance (2010a). Code de la santé publique - Article L5211-1. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690281>, consulté le 08/06/2012.

Légifrance (2010b). Code de la santé publique - Article L5211-1. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690281>, consulté le 08/06/2012.

Légifrance (2010c). Arrêté du 20 avril 2006 fixant les règles de classification des dispositifs médicaux, pris en application de l'article R. 5211-7 du code de la santé publique. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006053749>, consulté le 10/06/2012.

Légifrance (2012). LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires, version consolidée au 14 mars 2012. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475#LEGIARTI00020881134>, consulté le 06/05/2012.

Leyral G., Vierling E. (2007). Microbiologie et toxicologie des aliments: Hygiène et sécurité alimentaires, 79-80. Editeur Wolters Kluwer France.

Le Pillouer-Prost A., Rimbault C. (2012). Toxine botulinique dans le haut du visage. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 139 (6-7), S1, 3-4.

lgl.bayern.de (2012). Imitat des schwedischen Produkts "Restylane" im Internet aufgetaucht. Disponible sur http://www.lgl.bayern.de/gesundheits/gesundheits/warnungen/restylane_faelschung.htm, consulté le 25/10/2012.

Lodish H., Berk A., Matsudaira P., Kaiser C-A., Krieger M., Scott M-P., Zipursky S-L., Darnell J. (2005). Biologie moléculaire de la cellule, 3ème édition, 217-219. Editeur De Boeck.

Lüllmann-Rauch R. (2006). Histologie, 548-564. Editeur De Boeck.

Machet L., Vaillant L. (2006). Dermatologie en gynécologie-obstétrique, 5-9. Editeur Elsevier-Masson.

Magalon G. et Vanwijck R. (2003). Guide des plaies: Du pansement à la chirurgie, 32-33. Editeur John Libbey Eurotext.

Martin F. (2010). La vente-conseil: Un engagement au quotidien, 9-18. Editeur Wolters Kluwer France.

Masveyraud O. (2010). Rajeunissement facial par l'acide L-poly lactique : à propos de 298 cas consécutifs, Annales de chirurgie plastique esthétique 56, 120-127.

Matarasso S. (2006). The Use of Injectable Collagens for Aesthetic Rejuvenation. Seminar in Cutaneous Medicine and Surgery 25, 151-157.

Meaume S., Téot L., Dereure O. (2005). Plaies et cicatrisations, 5-8. Editeur Masson Paris.

Micheels P. (1998). Nécroses labiales sur implants injectables. Revue trimestrielle de l'AFME (Association Française de Médecine morpho-Esthétique), 6-10.

Michaud T. (2009). Dermatologie esthétique. Annales de Dermatologie et Vénéréologie 136, S6, 306-311.

Ministère de la Santé et des Sports (2009). "Hôpital, patients, santé, territoires" : Une loi à la croisée de nombreuses attentes, support pédagogique. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Loi_Hpst_07-09-09.pdf, consulté le 09/09/2012.

Ministère de la Santé et des Sports (2010). La loi HPST à l'hôpital, les clés pour comprendre, guide d'information. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/vademecum_loi_HPST.pdf, consulté le 09/09/2012.

Ministère de l'économie, des finances et de l'industrie (2002). Textes organisant la libre circulation des marchandises, partie 1. Disponible sur <http://www.industrie.gouv.fr/pratique/nouvelle/part1.pdf>, consulté le 09/09/2012.

Moore K., Dalley A. (2006). Anatomie médicale: Aspects fondamentaux et applications cliniques, 12-14. Editeur De Boeck.

Newman J. (2009). Review of soft tissue augmentation in the face. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2009 (2), 141-150.

nowpublishers.com (2012). The Appearance of Human Skin: A Survey. Disponible sur <http://www.nowpublishers.com/product.aspx?product=CGV&doi=0600000013§ion=x1-20r2>, consulté le 25/10/2012.

OMS (2012). Médicaments faux/faussement étiquetés/falsifiés/contrefaits, Aide-mémoire N°275. Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs275/fr/index.html>, consulté le 18/07/2012.

ONCD (Ordre National des Chirurgiens-Dentistes) (2012). Injections d'acide hyaluronique : comment notre capacité a été maintenue. Disponible sur <http://www.ordre-chirurgiens-dentistes.fr/>, consulté le 07/07/2012.

Ordre National des pharmaciens (2012). Les cahiers de l'Ordre national des pharmaciens : la loi relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. Disponible sur <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Rapports-Publications-ordinales/La-loi-relative-au-renforcement-de-la-securite-sanitaire>, consulté le 13/09/2012.

Parenteau Bareil R. (2010). Préparation d'un substitut dermique de collagène et de chitosane : étude comparative sur l'utilisation des collagènes bovin, porcin et aviaire. Mémoire. Faculté de médecine, université Laval, Québec. 80 pages.

Park T-H., Seo S-W., Kim J-K., Chang C-H. (2011). Clinical experience with hyaluronic acid-filler complications. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery 64, 892-897.

Passeron T., Ortonne J-P. (2003). Le vieillissement cutané et sa prévention. La Presse Médicale 32, 1474-1482.

Pecquet J. (2007). Progrès en dermato-allergologie: Paris 2007, 1-3. Editeur John Libbey Eurotext.

Petsko G., Ringe D., Sanlaville C. (2008). Structure et fonction des protéines, 120-123. Editeur De Boeck.

Pharm-upp.fr (2012). La transpiration. Disponible sur <http://www.pharm-upp.fr/actualite/11-La-transpiration.html>, consulté le 25/10/2012.

PIPAME (Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques, 2011). Dispositifs médicaux : diagnostic et potentialités de développement de la filière française dans la concurrence internationale. Disponible sur <http://www.industrie.gouv.fr/p3e/etudes/dispositifs-medicaux/etude-dispositifs-medicaux.pdf>, consulté le 09/09/2012.

Plantier F. (2008). Réactions granulomateuses gênantes après injection de produits à visée esthétique : point de vue de l'anatomopathologiste. Les Nouvelles Dermatologiques 27, S2, 23-25.

Plastimea (2012). Les injections, disponible sur <http://www.plastimea.com/rides/les-injections-botox-acide-hyaluronique-collagene/>, consulté le 01/09/2012.

Pomarede N. (2008). Injection de produits résorbables. Annales de Dermatologie et Vénéréologie 135, S3, 168-170.

Pomarede N. (2009). Injection d'acide hyaluronique. Annales de Dermatologie et Vénéréologie 136, S6, 287-289.

Poinsot M. (2011). L'acide hyaluronique : Production microbiologique et applications. Thèse. Faculté de pharmacie, Université de Nancy 1, 130 pages, page 25.

Pons-Guiraud A. (2007). Bonne conduite en dermatologie et médecine esthétique. Les injectables : que faire et ne pas faire? Nouvelles Dermatologiques 26, 373-378.

Pons-Guiraud A. (2009). Complications des produits injectables de comblement des rides. Annales de Dermatologie et Vénéréologie 136, S6, 293-298.

Pons-Guiraud A. (2010). Matériaux de comblement des rides et effets secondaires. Cosmétologie et Dermatologie esthétique 2010, 1-13.

Poyet A. (2003). Le dispositif médical : aspects réglementaires et économiques. Evolution sur les dix dernières années. Thèse. Faculté de Pharmacie, Université de Lyon 1, 106 pages.

Pritchard T., Alloway K. (2002). Neurosciences médicales: Les bases neuroanatomiques et neurophysiologiques, 250-259. Editeur De Boeck.

Prost-squarcioni C., Fraitag S., Heller M., Boehm N. (2008). Histologie fonctionnelle du derme. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 135 (1), 5-20.

Purve D., Augustine G-J., Fitzpatrick D., Hall W-C., LaMantia A-S., McNamara J-O., Williams S-M. (2004). Neurosciences – 3rd Edition, 188-194. Editeur De Boeck.

Quirino M-R., Neves A-C., Campos M-S., Brandão A-A., Anbinder A-L. (2012). Oral granuloma formation after injection of cosmetic filler. Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery 40, 194-197.

Raison-Peyron N. (2011). Progrès en Dermato-Allergologie: Montpellier 2011, 314-317. Editeur John Libbey Eurotext.

Requena L., Requena C., Christensen L., Zimmermann U.-S., Kutzner H., Cerroni L. (2001). Adverse reactions to injectables soft tissue fillers, continuing medical education. Journal of the American Academy of Dermatology 64 (1), 1-34.

Revue pratique Cosmétique-esthétique (2011). Produits de comblement non dégradables, n°441. Revuz J., associé à un comité scientifique et des auteurs experts des domaines traités (2005). Traité EMC : cosmétologie et dermatologie esthétique, 4-8. Editeur Elsevier-Masson.

Revuz J., associé à un comité scientifique et des auteurs experts des domaines traités (2009). Traité EMC : cosmétologie et dermatologie esthétique, 8-9. Editeur Elsevier-Masson.

Rivellieulx de Varax O. (2011). Les dispositifs médicaux injectables de comblement des dépressions cutanées en France. Thèse, faculté de Pharmacie, Université Paris-sud 11, 92 pages.

Romaglion M., Belmontesi M. (2008). Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. Clinics in Dermatology 26 (2), 123-159.

Roos A., Vigan M. (2009). Modalités pratiques de déclaration d'un incident à la vigilance. Annales de Dermatologie et Vénéréologie 136, S6, 381-385.

Sachdev M., Anantheswar Y-N., Ashok B-C., Hameed S., Pai S-A. (2010). Facial Granulomas Secondary to Injection of Semi-Permanent Cosmetic Dermal Filler Containing Acrylic Hydrogel Particles. Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery 3, 162-166.

Saint-Léger D. (2003). Fonction sébacée normale et pathologique. Pathologie Biologie 51 (5), 275-278.

Sanchez-Carpintero I., Candelas D., Ruiz-Rodriguez R. (2010). Dermal fillers : types, indications and complications. Actas Dermosifiliorg 101 (5), 381-393.

Sastre-Garau X. (2010). Le carcinome à cellules de Merkel revisité : un nouvel exemple de tumeur humaine viro-induit., Pathologie Biologie 59, 127-130.

Schante C. (2011). Modifications chimiques de l'acide hyaluronique pour le développement de dispositifs médicaux résorbables. Thèse, université de Strasbourg, 212 pages.

Schill W-B., Comhaire F-H., Hargreave T-B (2008). Traité d'andrologie à l'usage des cliniciens, 621-625. Editeur Springer-Verlag.

Schutz P., Ibrahim H-H., Hussain S-S., Ali T-S., El-Bassuoni K., Thomas J. (2012). Infected Facial Tissue Filler : Case Series and Review of the Literature. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 70 (10), 2403-2412.

Sherwood L. (2006). Physiologie humaine: A Human Perspective, 520-522. Editeur De Boeck.

Société Française de Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (2012). Communiqué de presse de la Société Française de Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique / Paris, le 14 février 2012.

Souberbielle J.-C., Prié D., Courbebaisse M., Friedlander G., Houillier P., Maruani G., Cavalier E., Cormier C. (2008). Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. Annales d'Endocrinologie 69 (6), 501-510.

Stevens A., Lowe J. (1997). Histologie humaine, 50-52. Editions De Boeck. Syndicat des Dermatologues Vénérologues (2012). dossier thématique « Le principe des injections de comblement », disponible sur www.syndicatdermatos.org/, consulté le 06/08/2012.

Swissmedic (2010). Institut Suisse de Produits Thérapeutiques, Contrefaçons du produit pour le comblement des rides Restylane. Fiche informative. Téléchargeable sur <http://www.swissmedic.ch/produktbereiche/00450/00625/index.html?lang=fr>, consulté le 09/09/2012.

Techno-science (2012). Collagène. Disponible sur <http://www.techno-science.net/?onglet=glossaire&definition=5976>, consulté le 01/06/2012.

Teyssou R., Koeck J-L., Buisson Y. (1997). La flore cutanée. Revue française des laboratoires 291, 49-55.

Thioly-Bensoussan D. (2008). Non-hyaluronic acid fillers, Clinics in Dermatology 26, 160-176.

Thioly-Benssoussan D. (2009). Revue technique des produits de comblement. Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie 184 (1), 16-26.

Tosti A., Grimes P., De Padova M. (2012). Color Atlas of Chemical Peels, 77-81. Editeur Springer.

Turmel F. (2011). Complications secondaires à une injection d'acide hyaluronique traité par injection d'hyaluronidase. A propos d'un cas clinique isolé. Journal de Médecine Esthétique et Chirurgie Dermatologique, volume XXXVIII, 149, 27-33.

Vigan M. (2009). Vigilance en dermatologie esthétique et correctrice. Annales de Dermatologie et Vénérologie 136 (6), 375-380.

Vochelle D. (2004). The use of Poly-L-lacticacid in the management of soft-tissue augmentation: A five-year experience. Seminar in Cutaneous Medicine and Surgery 23(4), 223-226.

Wheater P-R., Young B., Heath J-W. (2008). Atlas d'histologie fonctionnelle, 65-66. Editeur De Brook.

Wikipedia (2012). Comité Européen de Normalisation, consulté le 14/08/2012, disponibles sur http://fr.wikipedia.org/wiki/Comit%C3%A9_europ%C3%A9en_de_normalisation.

Woodward L. (2009). La médecine esthétique fait école chez les généralistes. Disponible sur <http://www.medecinews.com/2788/la-medecine-esthetique-fait-ecole-chez-les-generalistes.html>, consulté le 10/07/2012.

Wuerzner G., Burnier M., Waeber B. (2011). Hypertension et vitamine D : retour sur la scène. Revue Médicale Suisse 7, 121-124.

Zimmermann U-S., Clerici T-J. (2004). The Histological Aspects of Fillers Complications. Seminar in Cutaneous Medicine and Surgery 23, 241-250.

ANNEXES

LISTE DES PRODUITS INJECTABLES DE COMBLEMENT DES RIDES DECLARES EN FRANCE (31 juillet 2012).

Les produits suivants sont indiqués dans le comblement des rides du visage.

*R: résorbable (3-6 mois), LR: lentement résorbable (6-24 mois), NR: non résorbable (définitif)

Dénomination commerciale	Fabricant	Composition	*R-LR-NR	Date de déclaration à l'ANSM
RESORBABLE < 6 mois				
AcHyal®	TEDEC-MEIJ FARMA SA	acide hyaluronique	R	13/06/2005
Acide hyaluronique HYALURONICA-1-®	Vital Esthétique	acide hyaluronique	R	19/10/2009
Acide hyaluronique HYALURONICA-2-®	Vital Esthétique	acide hyaluronique	R	19/10/2009
DERMYAL 18®	Hyal Intertrade	acide hyaluronique	R	09/06/2009
DERMYAL 24R®	Hyal Intertrade	acide hyaluronique	R	09/06/2009
DERMYAL 32HR®	Hyal Intertrade	acide hyaluronique	R	09/06/2009
ESTHELIS SOFT	ANTEIS SA	acide hyaluronique	R	12/05/2010
ESTHELIS BASIC	ANTEIS SA	acide hyaluronique	R	12/05/2010
GLYTONE Professional 2® Rides superficielles	Pierre Fabre Dermo- Cosmetique	acide hyaluronique	R	15/05/2008
HYALUDERM 2%®	LCA Pharmaceutical	acide hyaluronique	R	03/08/2009
HYALUDERM 2,5%®	LCA Pharmaceutical	acide hyaluronique	R	03/08/2009
IDUNE® 2,0%	GENEVRIER	acide hyaluronique	R	28/06/2010
IDUNE® 1,6%	GENEVRIER	acide hyaluronique	R	29/06/2010
IDUNE® 0,8%	GENEVRIER	acide hyaluronique	R	16/04/2010
ISOGEL®class I, II, III	Laboratoires FILORGA	acide hyaluronique	R	10/10/2006
JOLIDERMIS 24®	ANTEIS SA	acide hyaluronique	R	28/02/2009
JOLESS DEFINE	HYALTECH Limited	acide hyaluronique	R	15/09/2010
JOLESS BALANCE	HYALTECH Limited	acide hyaluronique	R	14/05/2010
JOLESS SOFT	HYALTECH Limited	acide hyaluronique	R	15/09/2010
JOLIDERMIS 24+®	ANTEIS SA	acide hyaluronique	R	12/05/2010
JOLIDERMIS 18®	ANTEIS SA	acide hyaluronique	R	12/05/2010
JUVEDERM VOLBELLA with Lidocaïne	ALLERGAN	acide hyaluronique+lidocaïne	R	01/02/2012
JUVEDERM VOLIFT with Lidocaïne	ALLERGAN	acide hyaluronique+lidocaïne	R	01/02/2012
LISSANT-YAL 1.6 %®	Laboratoires PHARMY 2	acide hyaluronique	R	14/09/2009
LISSANT-YAL 2.2 %®	Laboratoires PHARMY 2	acide hyaluronique	R	14/09/2009
M-HA10®	FILORGA	acide hyaluronique	R	21/12/2011
M-HA18®	FILORGA	acide hyaluronique	R	02/04/2010
PREVELLE®	GENZYME Biosurgery	acide hyaluronique	R	13/02/2008
PRINCESS® Filler	CROMA GmbH	acide hyaluronique	R	02/12/2008
PRINCESS® RICH	CROMA GmbH	acide hyaluronique	R	02/06/2009
PURAGEN®	Mentor Biopolymers Ltd	acide hyaluronique	R	13/02/2008
RENOFILL Deeply Correction®	Laboratoires RENOPHASE	acide hyaluronique	R	28/05/2009
RENOFILL Perfectly Volume®	Laboratoires RENOPHASE	acide hyaluronique	R	28/05/2009
RENOFILL Softy Correction®	Laboratoires RENOPHASE	acide hyaluronique	R	28/05/2009
REVANESSE®	Prollenium Medical Technologies Inc	acide hyaluronique	R	09/09/2009
REVANESSE® Lips®	Prollenium Medical Technologies Inc	acide hyaluronique	R	09/09/2009
REVANESSE® Pure	Prollenium Medical Technologies Inc	acide hyaluronique	R	09/09/2009
REVANESSE® Ultra	Prollenium Medical Technologies Inc	acide hyaluronique	R	09/09/2009
R-FINE®	HYALTECH Limited	acide hyaluronique	R	29/09/2006

Dénomination commerciale	Fabricant	Composition	*R-LR-NR	Date de déclaration à l'ANSM
Solution viscoélastique intra-dermique PRINCESS VOLUME®	CROMA GmbH	acide hyaluronique	R	16/10/2009
STYLAGE HydroMax®	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	R	29/05/2009
STYLAGE® Hydro	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	R	11/04/2008
Succeev one®	Hyal Intertrade	acide hyaluronique	R	08/04/2010
Succeev two®	Hyal Intertrade	acide hyaluronique	R	08/04/2010
Succeev three®	Hyal Intertrade	acide hyaluronique	R	08/04/2010
SURGIDERM 18®	Allergan	acide hyaluronique	R	03/07/2008
SURGILIFT Plus®	Allergan	acide hyaluronique	R	03/07/2008
VARIODERM MESOLIFT	ADODERM GMBH	acide hyaluronique	R	19/05/2010
VISAGEL®	SURGICAL Concepts GmbH	acide hyaluronique	R	23/03/2006
X-HA3®	Laboratoires FILORGA	acide hyaluronique	R	23/03/2009
X-HA volume®	Laboratoires FILORGA	acide hyaluronique	R	23/03/2009
LENTEMENT RESORBABLE >6 mois				
CONJONCTYL®	SEDIFA Laboratoires	Monomethyltrisilanol orthohydroxy benzoate de sodium	LR	24/05/2004
DERMAFILL Global®	SBS-MED infinity cosmetics	acide hyaluronique	LR	06/07/2011
DERMAFILL VOLUME®	SBS-MED infinity cosmetics	acide hyaluronique	LR	06/07/2011
EMERVEL classic	GALDERMA international	acide hyaluronique	LR	06/04/2010
EMERVEL classic lidocaïne	GALDERMA international	acide hyaluronique	LR	06/04/2010
EMERVEL Deep	GALDERMA international	acide hyaluronique	LR	06/04/2010
EMERVEL Deep lidocalne	GALDERMA international	acide hyaluronique	LR	06/04/2010
FORTE LIS EXTRA®	ANTEIS SA	acide hyaluronique	LR	28/02/2009
GLYTONE Professional 3® Rides moyennes profondes	Pierre Fabre Dermo-Cosmetique	acide hyaluronique	LR	15/05/2008
GLYTONE Professional 4® Volumes et dépressions profondes	Pierre Fabre Dermo-Cosmetique	acide hyaluronique	LR	25/08/2009
JUVEDERM ULTRA 3®	Allergan	acide hyaluronique	LR	26/12/2007
JUVEDERM ULTRA 4®	Allergan	acide hyaluronique	LR	26/12/2007
JUVEDERM ULTRA LIP®	Allergan	acide hyaluronique	LR	26/12/2007
JUVEDERM® ULTRA SMILE®	Allergan	acide hyaluronique	LR	07/04/2008
Perfectha Derm® - PD	OBVIELINE	acide hyaluronique	LR	05/10/2007
Perfectha Derm® Deep - PDD	OBVIELINE	acide hyaluronique	LR	05/10/2007
Perfectha Derm® Fine Lines - PDFL	OBVIELINE	acide hyaluronique	LR	05/10/2007
RADIESSE®	MERZ Aesthetics Inc	hydroxyapatite de Calcium	LR	07/10/2010
REDEXIS®	Prollenium Medical Technologies Inc	Microbille de dextran+ Acide hya	LR	09/09/2009
Restylane Lidocaïne®	Q-MED AB	acide hyaluronique	LR	27/09/2009
Restylane Touch®	Q-MED AB	acide hyaluronique	LR	27/09/2005
Restylane®	Q-MED AB	acide hyaluronique	LR	27/09/2005
SCULPTRA®	SANOFI-AVENTIS S.p.A	acide polylactique	LR	06/12/2004
SKIN FILL carbonium®	BOHÜS Biotech	acide hyaluronique	LR	11/11/2011
STYLAGE S 0,4ml®	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	03/10/2008
STYLAGE XL®	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	11/04/2008
STYLAGE® L	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	11/04/2008
STYLAGE® M	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	11/04/2008
Stylage® M Lidocaïne	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	25/01/2010

Dénomination commerciale	Fabricant	Composition	*R-LR-NR	Date de déclaration à l'ANSM
STYLAGE® S	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	11/04/2008
Stylage® S Lidocaïne	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	25/01/2010
Stylage® Special Lips	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	16/10/2008
Stylage® Spécial Lips Lidocaïne	Laboratoires VIVACY	acide hyaluronique	LR	25/01/2010
SURGIDERM 24XP®	Allergan	acide hyaluronique	LR	03/07/2008
SURGIDERM 30®	Allergan	acide hyaluronique	LR	03/07/2008
SURGIDERM 30XP®	Allergan	acide hyaluronique	LR	03/07/2008
SURGILIPS®	Allergan	acide hyaluronique	LR	03/07/2008
TEOSYAL 27G Deep Lines Single®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	29/03/2007
TEOSYAL 27G Deep Lines®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	18/05/2006
TEOSYAL 30G Global Action (2x1ml)®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	18/05/2006
TEOSYAL 30G Global Action Single (1ml)®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	29/03/2007
TEOSYAL 30G Touch Up®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	18/05/2006
TEOSYAL First Lines®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	18/05/2006
TEOSYAL Kiss Single®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	29/03/2007
TEOSYAL Kiss®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	18/05/2006
TEOSYAL Ultra Deep Single®	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	29/03/2007
TEOSYAL Ultra Deep® (1mL) (1,2mL)	TEOXANE SA	acide hyaluronique	LR	18/05/2006
Teosyal PureSense First Lines®	TEOXANE SA	acide hyaluronique+lidocaïne	LR	25/07/2011
Teosyal PureSense Global Action®	TEOXANE SA	acide hyaluronique+lidocaïne	LR	25/07/2011
Teosyal PureSense Kiss®	TEOXANE SA	acide hyaluronique+lidocaïne	LR	25/07/2011
Teosyal PureSense UltraDeep®	TEOXANE SA	acide hyaluronique+lidocaïne	LR	25/07/2011
Teosyal PureSense DeepLines®	TEOXANE SA	acide hyaluronique+lidocaïne	LR	25/07/2011
VARIODERM	ADODERM GmbH	acide hyaluronique	LR	19/05/2010
VARIODERM plus	ADODERM GmbH	acide hyaluronique	LR	19/05/2010
VARIODERM lips & medium	ADODERM GmbH	acide hyaluronique	LR	19/05/2010
VARIODERM Fine Line	ADODERM GmbH	acide hyaluronique	LR	19/05/2010
X-HA volume®	FILORGA	acide hyaluronique	LR	02/04/2010
NON RESORBABLE*, durée de présence définitive,				
* l'ANSM ne recommande pas leur utilisation (http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Principaux-risques-associes-aux-produits-injectables-de-comblement-des-rides/(offset)/5)				
AQUAMID®	Ferrosan A/S	polyacrylamide	NR	13/06/2005

Dénomination commerciale	Fabricant	Composition	*R-LR-NR	Date de déclaration à l'ANSM
--------------------------	-----------	-------------	----------	------------------------------

Les produits suivants ne sont plus sur le marché français				
Dénomination commerciale	Fabricant	Composition	*R-LR-NR	Année d'arrêt de commercialisation
BIOSTYLE®	SUN COMMUNICATION	acide hyaluronique	LR	2011
HYALSKIN® MESOFACE REPARESTIM HA®	CHOC MEDICAL	acide hyaluronique	LR	2011
Zetaderm®, Zetavisc®, Philoderm Professional Mesoface®	PHILODERM AESTHETICS	acide hyaluronique	LR	2011
AMALIAN®	S&V technologies AG	acide hyaluronique	R	2011
NOVABEL®	MERZ Pharmaceuticals GmbH	alginate	LR	2010
JOLIESSE®, JOLIESSE plus®	France LENS	acide hyaluronique	R	2010
EVOLENCE®	COLBAR Lifscience	collagène porcin	LR	2009
EVOLUTION®	PROCYTECH	Polymères acryliques (polyacrylamide)	NR	2008
NOVASOFT®	ADODERM GmbH	acide hyaluronique + Particules Polymères (poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle-co-méthacrylate d'éthyle) (PHEMA-co-EMA)	NR	2008
DERMALIVE/DERMADEEP®	DERMATECH	acide hyaluronique + Particules Polymères (poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle-co-méthacrylate d'éthyle) (PHEMA-co-EMA)	NR	2007
OUTLINE Fine/OUTLINE Original/OUTLINE Ultra	PROCYTECH	polyacrylamide modifié	LR	2007

Produits injectables de comblement des rides

Recommandations aux praticiens

Les dispositifs médicaux injectables de comblement des rides sont définis comme des dispositifs invasifs chirurgicaux longs terme. Leur caractéristique « invasive » implique donc de potentielles complications, de plus, leur large utilisation chez des personnes non malades ainsi que le grand nomadisme de celles-ci dans le domaine de l'esthétisme ont nécessité une surveillance particulière par les autorités sanitaires en termes de diffusion d'informations, contrôle du marché et de vigilance. Les définitions des termes couramment utilisés dans les brochures commerciales et documentations techniques relatifs aux produits injectables de comblement des rides sont disponibles dans le glossaire du site internet de l'Afssaps.

A l'heure actuelle il n'existe pas de cadre réglementaire de la pratique de l'injection de produits injectables de comblement des rides. Cependant la direction générale de la santé prépare un encadrement pour les actes esthétiques.

Les injections constituent un acte dont les spécificités techniques sont importantes. Elles sont actuellement généralement réalisées par les chirurgiens plasticiens, les dermatologues ainsi que des médecins ayant reçu une formation spécifique

Quelles conditions ?

Avant l'injection de produits de comblement des rides :

- il est recommandé au praticien de questionner le candidat sur ses antécédents médicaux :
 - antécédents allergiques sévères
 - réactions d'anaphylaxie (réaction allergique aigüe)
 - allergie à un anesthésique locale
 - tolérance aux antibiotiques ou corticoïdes
 - saignements anormaux
 - état du site d'injection (cicatrices préexistantes, infection...)
- il est recommandé au praticien de questionner le candidat sur les traitements esthétiques antérieurs notamment sur la nature du produit préalablement injecté. Car il est fortement déconseillé d'avoir recours à un produit résorbable après l'utilisation d'un produit non résorbable sur le même site d'injection
- il est recommandé au praticien de choisir le produit conforme à la réglementation en vigueur (CEXXX) à injecter selon la zone du visage ciblée, la profondeur et la durée d'effet (informations contenues dans la notice du produit).
- il est important d'informer le candidat des risques et effets secondaires pouvant survenir après l'injection de produit de comblement résumés dans le tableau ci-dessous et de noter que lorsque des réactions tardives apparaissent, notamment après l'injection de produits permanents, leurs effets tendent, comme le produit, à être permanents, ce qui rend leur traitement difficile.

Réactions	Effets secondaires	Durée de l'effet secondaire estimée
Immédiate (1j-1sem.)	▪ Hématome, érythème, œdème	8 j
Semi-retardée (1-3 sem.)	▪ Pigmentation, ▪ Inflammation non spécifique	1-6 mois 3mois
Retardée (rare) (3 mois- xannées)	▪ Nodules ▪ Nécrose (erreur technique) ▪ Granulome	xsem.- xmois Variable xmois-définitif

Pendant et après l'injection de produits de comblement des rides :

- Il est primordial de tracer :
 - les actes esthétiques, notamment le nombre d'injections, le délai entre deux injections,
 - les produits utilisés,
 - les zones de visage ciblées,
 - les volumes utilisés,
 et de conserver les données des candidats sur une durée de 15 ans et de fournir toutes ces informations dans un « carnet esthétique » aux candidats.
- Il est primordial de signaler tout effet indésirable grave à l'Afssaps par le biais de formulaire spécifique bientôt disponible sur le site internet de l'agence.

Produits injectables de comblement des rides

Recommandations au public

Les dispositifs médicaux injectables de comblement des rides sont définis comme des dispositifs invasifs chirurgicaux longs terme. Leur caractéristique « invasive » implique donc de potentielles complications, de plus, leur large utilisation chez des personnes non malades ainsi que le grand nomadisme de celles-ci dans le domaine de l'esthétique ont nécessité une surveillance particulière par les autorités sanitaires en termes de diffusion d'informations, contrôle du marché et de vigilance. Les définitions des termes couramment utilisés dans les brochures commerciales et documentations techniques relatifs aux produits injectables de comblement des rides sont disponibles dans le glossaire du site internet de l'Afssaps.

Qui injecte ?

A l'heure actuelle il n'existe pas de cadre réglementaire de la pratique de l'injection de produits injectables de comblement des rides. Cependant la direction générale de la santé prépare un encadrement pour les actes esthétiques.

Les injections constituent un acte dont les spécificités techniques sont importantes. Actuellement, elles sont généralement réalisées par les chirurgiens plasticiens, les dermatologues ainsi que des médecins ayant reçu une formation spécifique.

Où ?

Les produits injectables de comblement des rides sont destinés à être injectés dans la peau au niveau d'une zone précise du visage indiquée dans la notice du produit (lèvres, glabelle, sillons nasolabiaux...). L'utilisation de ce type de produit dans une autre partie du corps de celle indiquée dans la notice n'a pas été prévue et par conséquent peut avoir des conséquences graves sur la santé de la personne.

Quelles conditions ?

Avant l'injection de produits de comblement des rides :

- il est recommandé de mentionner au praticien ses antécédents médicaux
- il est recommandé de mentionner au praticien les traitements esthétiques antérieurs notamment sur la nature du produit préalablement injecté. Car il est fortement déconseillé d'avoir recours à un produit résorbable après l'utilisation d'un produit non résorbable sur le même site d'injection
- il est important de s'informer sur les risques et effets secondaires pouvant survenir après l'injection de produit de comblement

Il est fortement déconseillé d'avoir recours à des produits non résorbables à des fins esthétiques de comblement des rides qui certes ont un effet de comblement permanent mais font l'objet d'effets secondaires plus durables et graves que ceux résultant d'une injection de produits non permanents.

Pendant et après l'injection de produits de comblement des rides :

- Il est primordial de conserver pendant une période de 15 ans dans un dossier ou un « carnet esthétique » tous les documents relatifs aux :
 - les actes esthétiques, notamment le nombre d'injections, le délai entre deux injections,
 - les produits utilisés,
 - les zones de visage ciblées,
 - les volumes utilisés.
- Il est primordial de signaler ou faire signaler par votre praticien ou généraliste tout effet indésirable grave à l'Afssaps.

Direction de l'Inspection et des Etablissements

Département Inspection en Contrôle du Marché

Unité Inspection des dispositifs médicaux

Rédacteurs : Jean-Christophe BORN, François BRUNEAUX, Laurent BAUVAL

CAMPAGNE D'INSPECTIONS 2009-2011 PRODUITS INJECTABLES DE COMPLEMENT DES RIDES

Résumé :

La Direction de l'Inspection et des Etablissements (DIE) de l'AFSSAPS a débuté une campagne d'inspections en 2009 sur les sites de la majorité des établissements (fabricants ou distributeurs) localisés en France, qui commercialisaient, ces produits en 2009. 9 fabricants français et 8 distributeurs français de produits de comblement résorbables et lentement résorbables ont ainsi été inspectés. Leur taille est très variable, tant en termes d'effectifs que de chiffres d'affaires.

La plupart d'entre eux commercialisent des produits résorbables à base de *hyaluronate de sodium*, ingrédient dérivé de l'*acide hyaluronique* produit par fermentation bactérienne et dont la masse moléculaire atteint quelques millions de Daltons.

Les produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* réticulé sont fabriqués à partir de fibres de *hyaluronate de sodium* mises en contact avec du *Butyl Diglycidyl Ether (BDDE)* pour former un réseau gélifié. Lors du processus de fabrication, le *BDDE* résiduel est éliminé des produits par un procédé de dialyse. La formulation de ces produits est très similaire d'un fabricant à l'autre.

La plupart des établissements inspectés ont effectué les communications de mise sur le marché français des produits qu'ils mettent sur le marché. Ils disposent d'un système de management de la qualité globalement satisfaisant, à l'exception des mesures prises en matière d'audits qui doivent être améliorées. Ils disposent de données de biocompatibilité de leurs produits, étiquettent correctement leurs produits, ont qualifié leurs équipements, validé leurs processus de production et de contrôle, produisent dans des conditions satisfaisantes. Ils effectuent correctement la stérilisation, opération d'autant plus délicate que les produits injectables de comblement, qui sont sensibles à la chaleur, sont stérilisés à la vapeur d'eau. La traçabilité des matières premières, des opérations de production et des produits mis sur le marché est satisfaisante.

Les principales non conformités relevées au cours de cette campagne ont porté sur la gestion insuffisante des ressources humaines en matière d'habilitation et de formation du personnel, les dispositions insuffisantes en matière d'audits et de contrats avec les clients et/ou sous-traitants, ainsi que sur l'incomplétude de la documentation technique des produits en matière d'analyse des risques et de données de biocompatibilité. Un seul fabricant se distingue de tous les autres par le non respect des exigences essentielles qu'impose le marquage CE. L'AFSSAPS a pris, en conséquence, une décision de police sanitaire portant retrait et suspension des produits injectables de comblement fabriqués et commercialisés par cet établissement. Cette décision s'applique également à deux autres sociétés commercialisant ces produits sous leurs propres marques.

Cette campagne a permis de vérifier que les produits injectables de comblement actuellement mis sur le marché en France, en dehors de ceux visés par la décision de police sanitaire précitée, sont fabriqués, conditionnés, stérilisés, étiquetés et contrôlés dans des conditions satisfaisantes et sont globalement conformes à la réglementation et aux exigences essentielles qui leur sont applicables.

Des contrôles de *cytotoxicité*, de *stérilité* et d'*endotoxines bactériennes* réalisés sur des prélèvements de produits effectués lors des inspections se sont révélés satisfaisants (à l'exception des produits visés par la décision de police sanitaire précitée). Le contrôle du *BDDE* résiduel dans les produits prélevés a également été effectué. Il révèle que cet agent réticulant ne subsiste que sous forme de traces n'excédant pas 5 ppm dans les échantillons prélevés et demeure cohérent avec les teneurs résiduelles revendiquées par les fabricants. Le guideline de l'European Medicines Evaluation Agency (EMA) *CHMP/QWP/251344/2006 du 28 juin 2006* décrit les doses limites d'impuretés génotoxiques dans les médicaments à usage humain. Les quantités résiduelles de *BDDE* comprises dans les produits testés sont inférieures à ces limites.

Enfin, cette campagne a permis de sensibiliser les fabricants sur l'importance de disposer des données pré-cliniques et cliniques complètes de ces produits.

MOTS CLES

Comblement des rides.. Hyaluronate de sodium. Masse moléculaire. Butane Diol Diglycidyl Ether, abrégé « BDDE ». Réticulation. Acide polylactique. Carboxyméthyl cellulose. Cytotoxicité. Stérilité. Endotoxines bactériennes.

I CONTEXTE

CF DOSSIER THEMATIQUE : ELEMENTS DE CONTEXTE [HTTP://WWW.AFSSAPS.FR/DOSSIERS-THEMATIQUES/PRODUITS-INJECTABLES-DE-COMPLEMENT-DES-RIDES/ELEMENTS-DE-CONTEXTE/\(OFFSET\)/0](http://www.afssaps.fr/Dossiers-Thematiques/Produits-Injectables-de-Comblement-des-Rides/Elements-de-Contexte/(offset)/0)

II. SITUATION REGLEMENTAIRE

CF DOSSIER THEMATIQUE : ELEMENTS DE CONTEXTE [HTTP://WWW.AFSSAPS.FR/DOSSIERS-THEMATIQUES/PRODUITS-INJECTABLES-DE-COMPLEMENT-DES-RIDES/ELEMENTS-DE-CONTEXTE/\(OFFSET\)/0](http://www.afssaps.fr/Dossiers-Thematiques/Produits-Injectables-de-Comblement-des-Rides/Elements-de-Contexte/(offset)/0)

III. OBJECTIFS DE LA CAMPAGNE D'INSPECTIONS

La Direction de l'Inspection et des Etablissements de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a conduit une campagne d'inspections en 2009 et en 2010 sur les sites français de la majorité des établissements qui commercialisent des produits injectables et résorbables de comblement des rides. Le panel de ces établissements comprend 9 fabricants et 8 distributeurs.

La campagne d'inspections a été décidée compte tenu des éléments suivants :

- L'essor important du marché des produits injectables de comblement, tant en termes de volumes commercialisés qu'en termes de nombre d'acteurs sur le marché, essor amplifié par certains sites internet qui rendent possible l'achat libre de ces produits et en promeuvent l'injection en dehors d'un circuit médical (donc sans passer par des professionnels de santé) ;

- La classification de ces produits dans les catégories de dispositifs médicaux dits « à potentiel élevé de risques pour la santé humaine » ;
- La mise en œuvre d'un agent réticulant, non dénué de toxicité : le *Butane Diol Diglycidyl Ether*, abrégé « *BDDE* », lors de la fabrication de la plupart des produits à base de *hyaluronate de sodium*, dont la teneur résiduelle dans le produit fini doit être maîtrisée

Cette campagne avait donc pour objectifs :

- de vérifier les conditions de fabrication et la conformité, à la réglementation applicable aux dispositifs médicaux, des produits injectables de comblement fabriqués et mis sur le marché en France ;
- pour ce qui concerne les produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* réticulé : de vérifier les teneurs en acide hyaluronique et *BDDE* indiquées dans le dossier de conception du produit ;
- d'évaluer, à partir de prélèvements effectués lors des inspections puis transmis à la Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) de l'AFSSAPS :
 - la *cytotoxicité*, la *stérilité* et le *taux d'endotoxines bactériennes* de chaque référence de produit ;
 - dans les produits réticulés au *BDDE* : la teneur en *BDDE* résiduel ainsi que la masse moléculaire du *hyaluronate de sodium*.

La gamme de tailles des sociétés inspectées et présentes sur le marché français est très large, allant de la TPE (très petite entreprise) à la multinationale.

IV. RESULTATS DE LA CAMPAGNE D'INSPECTIONS

IV.1 Nature des produits injectables de comblement mis sur le marché en France :

Sur l'ensemble du panel des établissements inspectés, soit 9 fabricants et 8 distributeurs :

- 8 fabricants et 8 distributeurs ne commercialisent que des produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium*, réticulés au *BDDE* et/ou non réticulés ;
- un seul fabricant commercialise des produits injectables de comblement lentement résorbables à base d'*acide polylactique* ;

IV.2 Acide hyaluronique et Hyaluronate de sodium :

L'*acide hyaluronique* sous sa forme sodée, le *hyaluronate de sodium*, est le composant de base de la grande majorité des produits injectables de comblement présents sur le marché du fait :

- de sa capacité de rétention d'eau très élevée, qui permet de maintenir la cohésion et la structure du derme et confère à la peau hydratation, souplesse, élasticité et fermeté ;
- des risques d'allergies liés à son utilisation qui sont beaucoup plus faibles que ceux liés à l'utilisation du *Collagène*, ce qui permet de s'affranchir de tests préalables à sa mise en œuvre ;
- de son caractère *réticulable*, c'est-à-dire son aptitude à former des réseaux gélifiés lorsqu'il est mis en contact avec des *agents réticulants*, ce qui permet d'accroître sa durée de présence après injection dans la peau.

L'*acide hyaluronique* est produit par fermentation bactérienne d'une souche naturelle de *Streptocoque equi*. Après traitement chimique du milieu de culture, celui-ci est filtré afin de séparer les corps bactériens de l'*acide hyaluronique* en solution. L'*acide hyaluronique* est ensuite mis au contact d'une solution de soude et le *hyaluronate de sodium* obtenu est précipité par addition d'*éthanol*. Le *hyaluronate de sodium* brut récupéré est finalement purifié au moyen de deux opérations successives de dissolution et de précipitation avec du chlorure de *cetyl pyridinium* et de l'*éthanol*.

Les fibres de *hyaluronate de sodium* ainsi récupérées, particulièrement sensibles à la température, sont séchées sous vide à basse température. Elles se présentent sous un aspect cotonneux.

Le *hyaluronate de sodium* est commercialisé sous trois « qualités » de matière première :

- un grade pharmaceutique couvert par un certificat de conformité à la Pharmacopée européenne (CEP) ; ce certificat, émis à l'attention du fabricant de matière première *hyaluronate de sodium* par la Direction Européenne de la Qualité des Médicaments (EDQM), atteste d'une qualité de *hyaluronate de sodium* conforme en tous points à celle spécifiée dans la Pharmacopée européenne, d'un procédé de fabrication conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication, de la traçabilité totale des opérations de production et de la gestion de toute modification du processus de production selon une procédure établie (« *Change Control* ») ;
- un grade non couvert par un CEP mais pour lequel les spécifications de contrôle établies par le fabricant sont aux moins équivalentes à celles de la Pharmacopée européenne ;
- un grade dit « *cosmétique* ».

La campagne d'inspections a révélé que le nombre de fournisseurs de *hyaluronate de sodium* est très restreint. Le principal fournisseur se trouve en France, un deuxième fournisseur se trouve en République Tchèque et un troisième fournisseur se trouve en Chine.

Parmi les 8 fabricants inspectés qui mettent sur le marché des produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* :

- 6 mettent en œuvre du *hyaluronate de sodium* de grade pharmaceutique couvert par un CEP ;
- 2 mettent en œuvre du *hyaluronate de sodium* non couvert par un CEP mais pour lequel les spécifications de contrôle sont aux moins équivalentes à celles de la Pharmacopée européenne.

IV.3 Formulation des produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* réticulé :

Les produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* sont fabriqués à partir de fibres de *hyaluronate de sodium* de masse moléculaire moyenne à élevée, celle-ci variant de 1,2 à 2,1 millions de Dalton au vu des résultats des prélèvements effectués lors de la campagne d'inspections.

Parmi les 8 fabricants inspectés qui mettent sur le marché ce type de produits, 5 proposent des produits dits « *réticulés* ». Leur fabrication consiste à mettre les fibres de *hyaluronate de sodium* en contact avec du *BDDE* en solution basique pour provoquer une réaction chimique de réticulation. Les molécules de *hyaluronate de sodium* ainsi réticulées créent un réseau gélifié dont la durée de présence dans la peau est supérieure à celle du *hyaluronate de sodium* libre. Lors du procédé de fabrication, le *BDDE* résiduel est éliminé des produits par un procédé de dialyse.

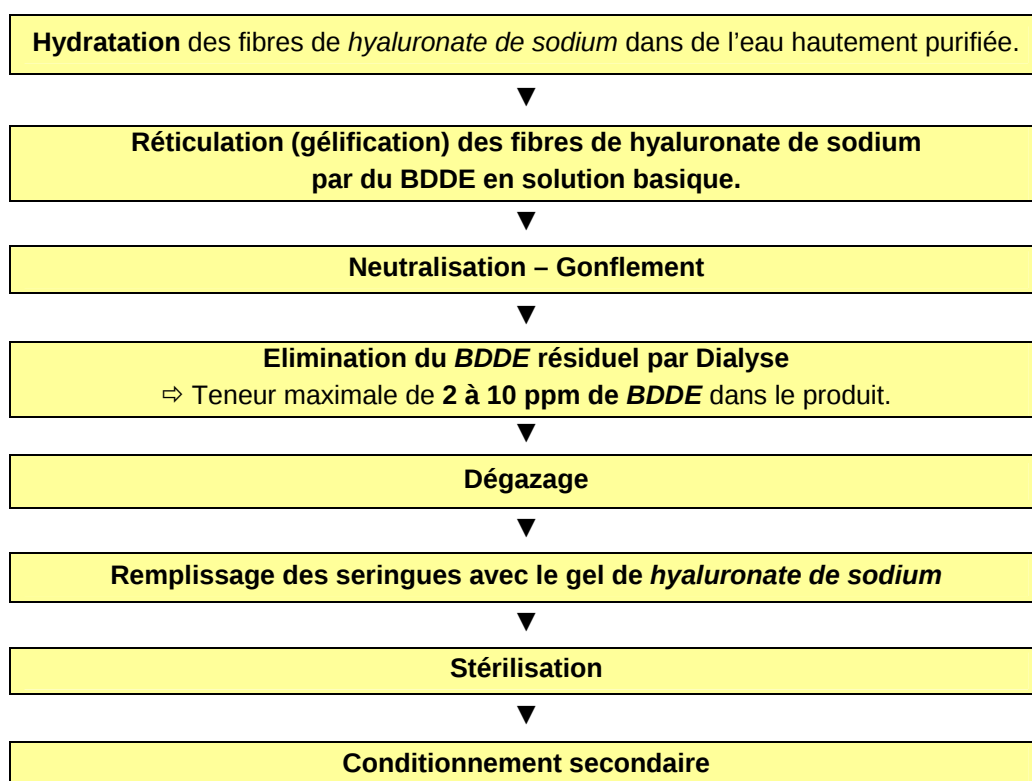
Sur les 5 fabricants inspectés qui mettent sur le marché des produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* réticulé :

- 2 fabriquent leurs produits en réticulant uniquement des fibres de *hyaluronate de sodium* de masse moléculaire élevée (environ 2 millions de Da) ;
- 3 fabriquent leurs produits en réticulant un mélange de :
 - 75 à 80 % de fibres de *hyaluronate de sodium* de masse moléculaire élevée (environ 2 millions de Da) ;
 - 20 à 25 % de fibres de *hyaluronate de sodium* de masse moléculaire moyenne (1,2 à 1,5 millions de Da).

Ces 3 derniers fabricants ont indiqué que la mise en œuvre d'un tel mélange de fibres permet d'obtenir une efficacité de réticulation supérieure à celle qui résulterait de la mise en œuvre de *hyaluronate de sodium* issu d'une seule et même catégorie de masses moléculaires (100 % moyenne ou 100 % élevée), ce qui permet de renforcer le réseau gélifié.

IV.4 Procédé de fabrication des produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* réticulé :

Les produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* réticulé sont fabriqués selon le schéma suivant :



Les 8 fabricants inspectés qui mettent sur le marché des produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* disposent d'un dossier de validation du procédé de dialyse. Ce dossier indique que le procédé a été validé de sorte que la teneur maximale des produits injectables de comblement en **BDDE** résiduel n'excède pas 2 à 10 ppm.

IV.5 Produits de dégradation :

La campagne d'inspections a mis en évidence que les voies de dégradation des produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* sont les suivantes :

Matières premières	Produits de dégradation	Processus
Hyaluronate de sodium (polysaccharide)	Oligosaccharides ↓ Acide glucuronique + Monosaccharides ↓ Eau + CO ₂	Dégradation par dépolymérisation et selon le même processus, que le <i>hyaluronate de sodium</i> soit réticulé ou non : 1. par les <i>radicaux hydroxyles</i> de la peau ; 2. par les <i>enzymes lysosomales</i> : <i>Hyaluronidases</i> relayées par les <i>β-glucuronidases</i> et les <i>β-acétylglucosaminidases</i> ; 3. par la <i>chaleur</i> .
BDDE	1,4 Butanediol + Glycerol	Hydrolyse des fonctions <i>éthers</i> .

4 fabricants ne disposaient pas des données de dégradation des produits injectables de comblement qu'ils mettent sur le marché.

IV.6 Constats relevés sur les sites inspectés lors de la campagne :

IV.6.1 Points forts

La plupart des 9 fabricants présents en France :

- ont effectué les communications, à l'AFSSAPS, de mise sur le marché français des dispositifs médicaux qu'ils mettent sur le marché ;
- ont un système de management de la qualité globalement satisfaisant, à l'exception des dispositions prises en matières d'audits (cf chapitre IV.6.2) ;
- disposent de données de biocompatibilité de leurs produits injectables de comblement, ou de données de la littérature en cas de similitudes avec un produit concurrent (cf chapitre IV.6.2) ; les données de biocompatibilité présentées portent sur des produits dont le taux de *BDDE* résiduel évalué par les fabricants atteint bien la limite de 2 à 10 ppm sur la base de laquelle le procédé de dialyse a été validé ;
- étiquettent correctement leurs produits ;
- ont qualifié leurs équipements, validé leurs processus de production et de contrôle (notamment les procédés de dialyse et de stérilisation) et produisent dans des conditions satisfaisantes ;

- effectuent correctement la stérilisation, opération d'autant plus délicate que les produits injectables de comblement, qui sont sensibles à la chaleur, sont stérilisés à la vapeur d'eau ;
- disposent d'une traçabilité satisfaisante des matières premières mises en œuvre, des opérations de production et des produits finis mis sur le marché.

III.6.2 Points à améliorer

Les principaux écarts relevés au cours de la campagne d'inspections ont concerné :

- la documentation technique des produits qui, bien que consistante chez 8 fabricants, n'est pas complète pour ce qui concerne :
 - l'analyse des risques ;
 - les données de biocompatibilité et de biodégradation des produits ainsi que les données de sécurité en cas d'injections réitérées.
- les dispositions prises en matière d'audits, dans 10 établissements (59 % du panel des fabricants et distributeurs) chez lesquels les audits internes et/ou externes (audits des sous-traitants) ne sont pas effectués ou sont effectués de façon incomplète sans même faire l'objet de rapports d'audits ;
- les dispositions prises en matière de contrats avec les clients et/ou sous-traitants, chez 7 fabricants, du fait de l'absence ou de l'incomplétude de tels contrats ;
- la gestion des non conformités, des réclamations, de la matériovigilance et des rappels dans 11 établissements (65 % du panel des fabricants et distributeurs), principalement chez les distributeurs ;
- la gestion des ressources humaines dans 10 établissements (fabricants ou distributeurs ?) (59 % du panel des fabricants et distributeurs), du fait :
 - de l'absence ou de l'incomplétude des fiches de fonctions, des habilitations et des délégations du personnel en charge de tâches spécifiques pouvant impacter la qualité du produit et la santé des patients, telles que le dosage du *hyaluronate de sodium* et la stérilisation ;
 - de l'absence de formation ou de l'incomplétude de la formation du personnel précité aux tâches qui lui sont attribuées, ainsi que l'absence d'évaluation de l'efficacité des actions de formation lorsqu'elles existent.

Enfin, un seul établissement (fabricant) se distingue par le nom respect de la conformité aux exigences essentielles qu'imposent le marquage CE. Celles-ci ont porté non seulement sur tous les points précités mais également sur l'absence de données de biocompatibilité des produits et sur la composition de ces derniers qui, au regard des historiques de production, est différente de celle spécifiée dans leur dossier de conception, tel que présenté à l'organisme habilité ayant délivré la certification CE de conformité permettant l'apposition du marquage CE. Les contrôles effectués par l'AFSSAPS sur les prélèvements réalisés lors de l'inspection de cet établissement ont, de plus, révélé la présence d'endotoxines dans un lot de produit à une teneur anormalement élevée. L'AFSSAPS a pris, en conséquence, une décision de police sanitaire portant retrait et suspension des produits injectables de comblement fabriqués et commercialisés par cette société. Cette décision s'applique également à deux autres sociétés commercialisant ces produits sous leurs propres marques.

III. RESULTATS DES CONTRÔLES EFFECTUÉS SUR LES PRÉLÈVEMENTS

Hormis un prélèvement chez le fabricant visé par la décision de police sanitaire citée plus haut, lequel a révélé la présence d'*endotoxines bactériennes* à une teneur anormalement élevée, les résultats des contrôles de *cytotoxicité*, de *stérilité* et d'*endotoxines bactériennes* réalisés sur les prélèvements de produits injectables de comblement effectués chez tous les autres fabricants se sont révélés satisfaisants (ce qui confirme notamment le caractère satisfaisant des opérations de stérilisation, tel que constaté lors des inspections, malgré la sensibilité de ces produits à la chaleur).

Le contrôle du *BDDE* résiduel dans les produits prélevés révèle que cet agent réticulant ne subsiste que sous forme de traces. Ainsi, la teneur en *BDDE* varie de 1 ppm à 5 ppm sur l'ensemble des produits prélevés et demeure cohérente avec les teneurs résiduelles revendiquées par les fabricants (2 à 10 ppm).

Les résultats des contrôles réalisés sur les prélèvements de matières premières *hyaluronate de sodium* indiquent que la masse moléculaire de cet ingrédient, dans les produits injectables de comblement, varie de 1,2 à 2 millions de Da.

IV. CONCLUSION

Les produits injectables de comblement mis sur le marché en France, qui ont fait l'objet de cette campagne d'inspection, à l'exception de ceux visés par la décision de police sanitaire citée plus haut :

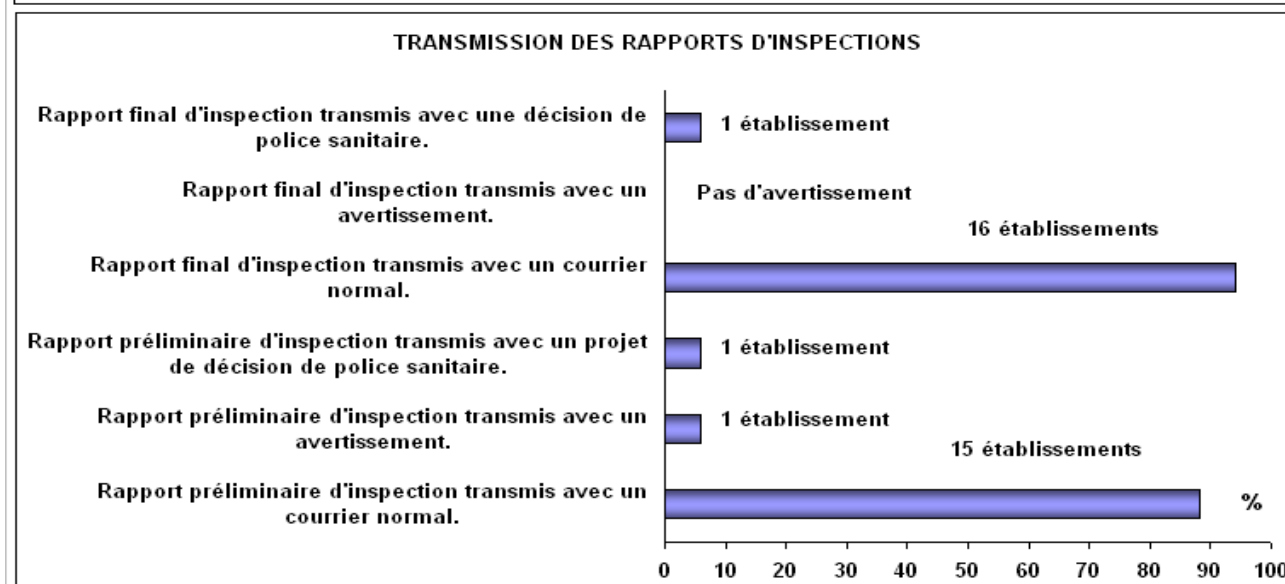
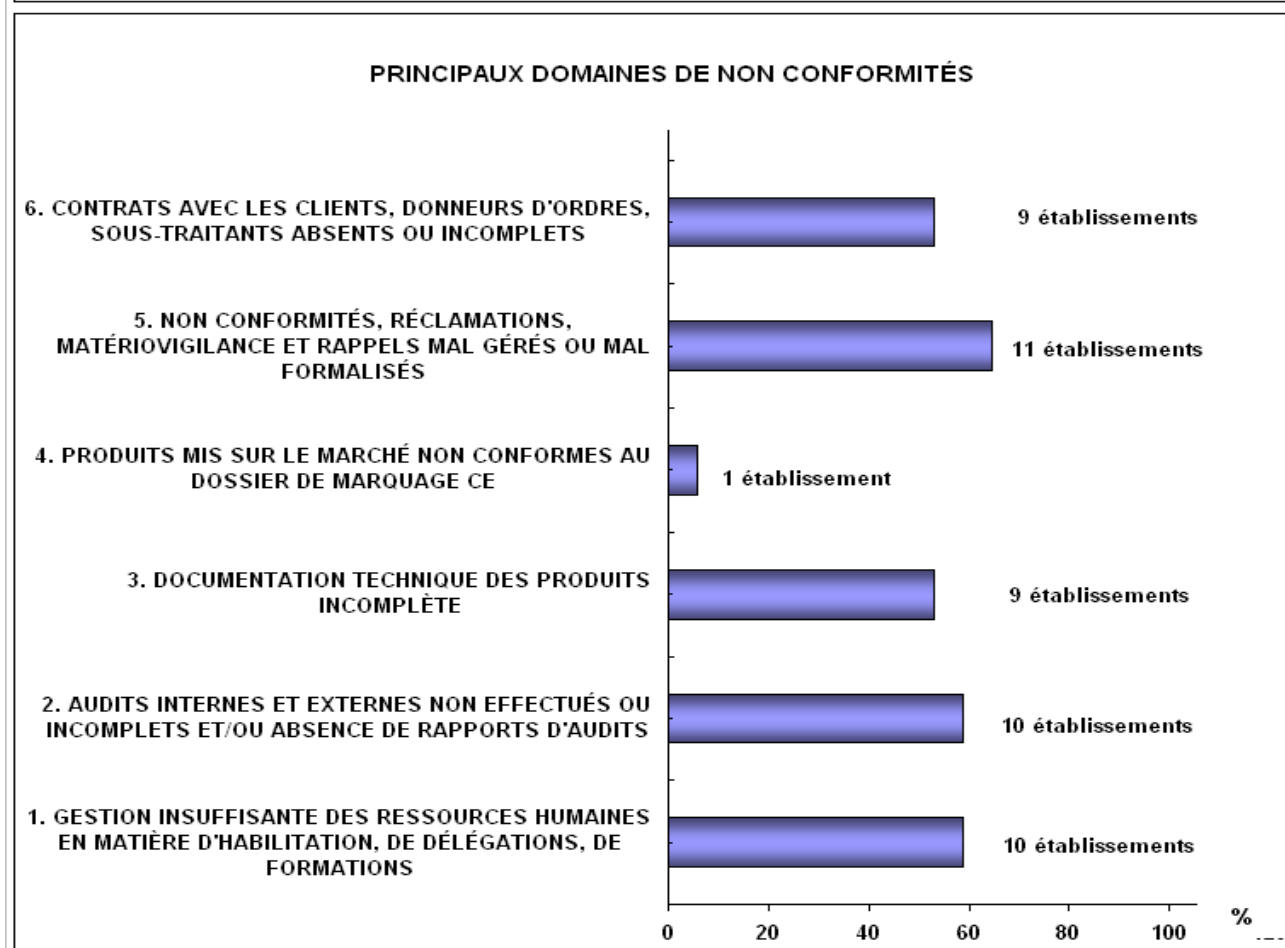
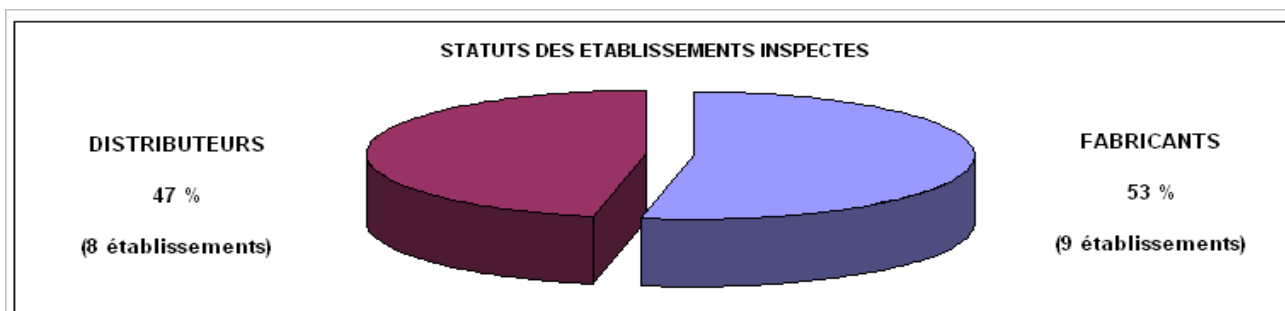
- sont globalement conformes à la réglementation et aux exigences essentielles qui leur sont applicables ;
- sont fabriqués, conditionnés, stérilisés, étiquetés et contrôlés dans des conditions satisfaisantes.

Cette campagne a permis de sensibiliser les fabricants sur l'importance de disposer des données pré-cliniques et cliniques de ces produits, notamment pour ce qui concerne les données de biodégradation et les données de sécurité en cas d'injections réitérées. Ces dernières devraient faire l'objet d'un recueil prospectif dans le cadre des programmes de surveillance post-market mis en place par les fabricants selon les exigences renforcées en la matière de la directive 2007/47/CE qui amende la directive 93/42/CE.

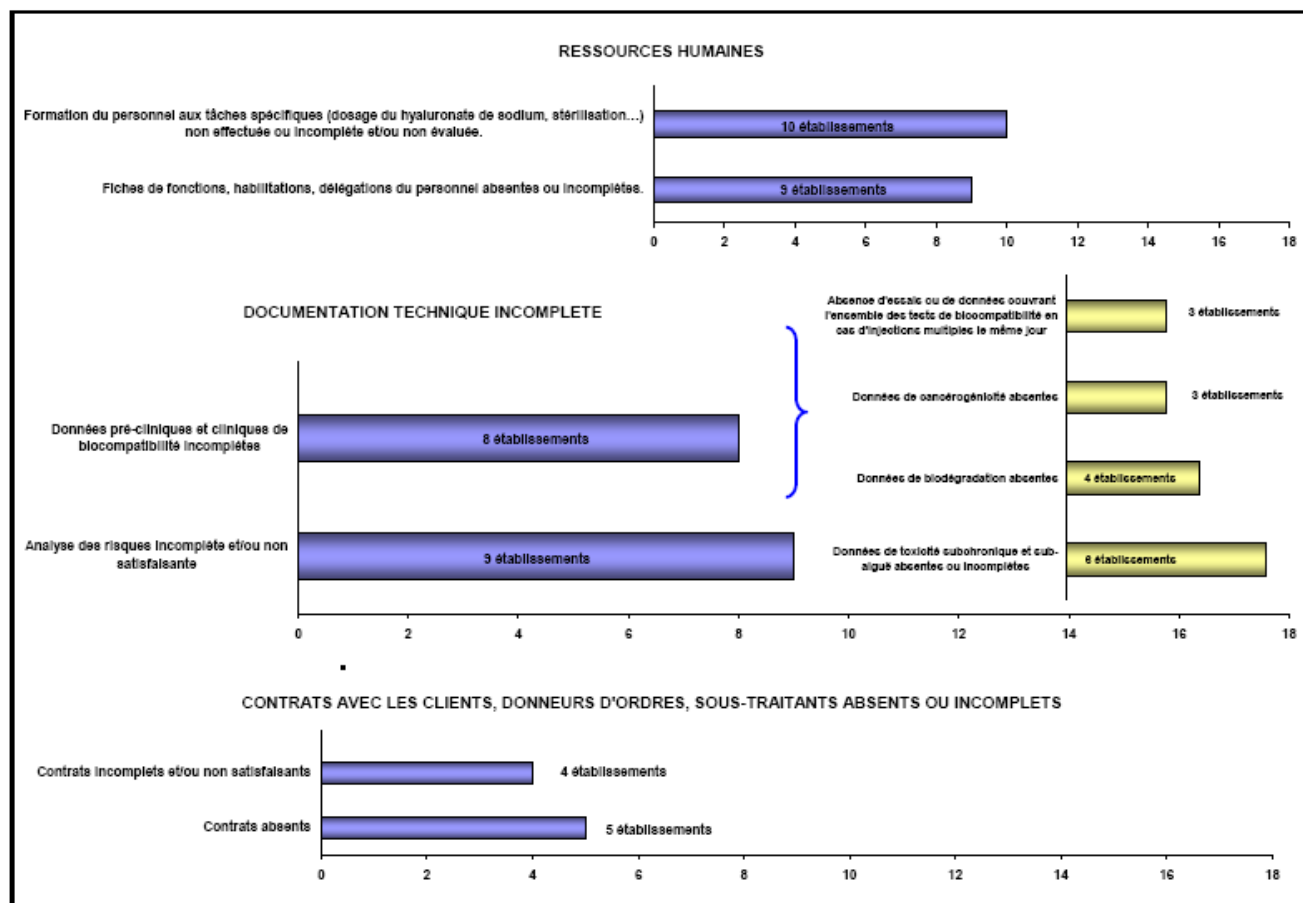
La plupart des rapports préliminaires d'inspection ont été transmis aux sites inspectés avec un courrier classique d'accompagnement. Un fabricant a reçu le rapport préliminaire d'inspection accompagné d'un avertissement. Un autre fabricant a reçu le rapport préliminaire d'inspection accompagné d'un projet de décision de police sanitaire suspendant la mise sur le marché de ses produits.

Les rapports finaux ont été transmis à 8 fabricants et 8 distributeurs concernés par cette campagne sans avertissement ni suite particulière, compte tenu des actions correctives que les responsables des sites inspectés se sont engagés à prendre. Un seul fabricant a fait l'objet d'une décision de police sanitaire de l'AFSSAPS portant retrait et suspension de la mise sur le marché de ses produits, dans la mesure où ces produits ne sont pas conformes et où les analyses ont révélé, dans un lot, des endotoxines bactériennes à une teneur anormalement élevée. Cette décision s'applique également à trois autres sociétés commercialisant ces produits sous leurs propres marques.

Annexe 1



Annexe 2



SIGNALEMENT D'UN INCIDENT ou RISQUE D'INCIDENT

Code de la Santé publique : articles L. 5212-2,
R. 5212-14 à 16

Cadre réservé à l'ANSM

Numéro

Attributaire

Sous-commission

Date d'attribution

Date d'envoi du signalement

L'émetteur du signalement

Nom, prénom

Qualité

Adresse professionnelle

code postal commune

E:mail

Téléphone

Fax

☐ Etablissement de santé : N° FINESS

☐ Association distribuant DM à domicile

☐ Fabricant / Fournisseur

☐ Autre

L'émetteur du signalement est-il le
correspondant matériovigilance ?

Oui

Non

Le dispositif médical impliqué (D M)

Dénomination commune du D M

Dénomination commerciale: modèle/ type/ référence

N° de série ou de lot

Version logicielle

Nom et adresse du fournisseur

code postal commune

Nom et adresse du fabricant

code postal commune

L'incident ou le risque d'incident

Date de survenue

Lieu de survenue

Si nécessaire : nom, qualité, téléphone, fax de l'utilisateur à contacter

Circonstances de survenue / Description des faits

Le cas
échéant
joindre une
description
plus
complète
sur papier
libre.
Préciser
alors le
nombre de
pages
jointes.

et rappeler
le nom de
l'émetteur
sur chaque
page.

Conséquences cliniques constatées

Mesures conservatoires et actions entreprises

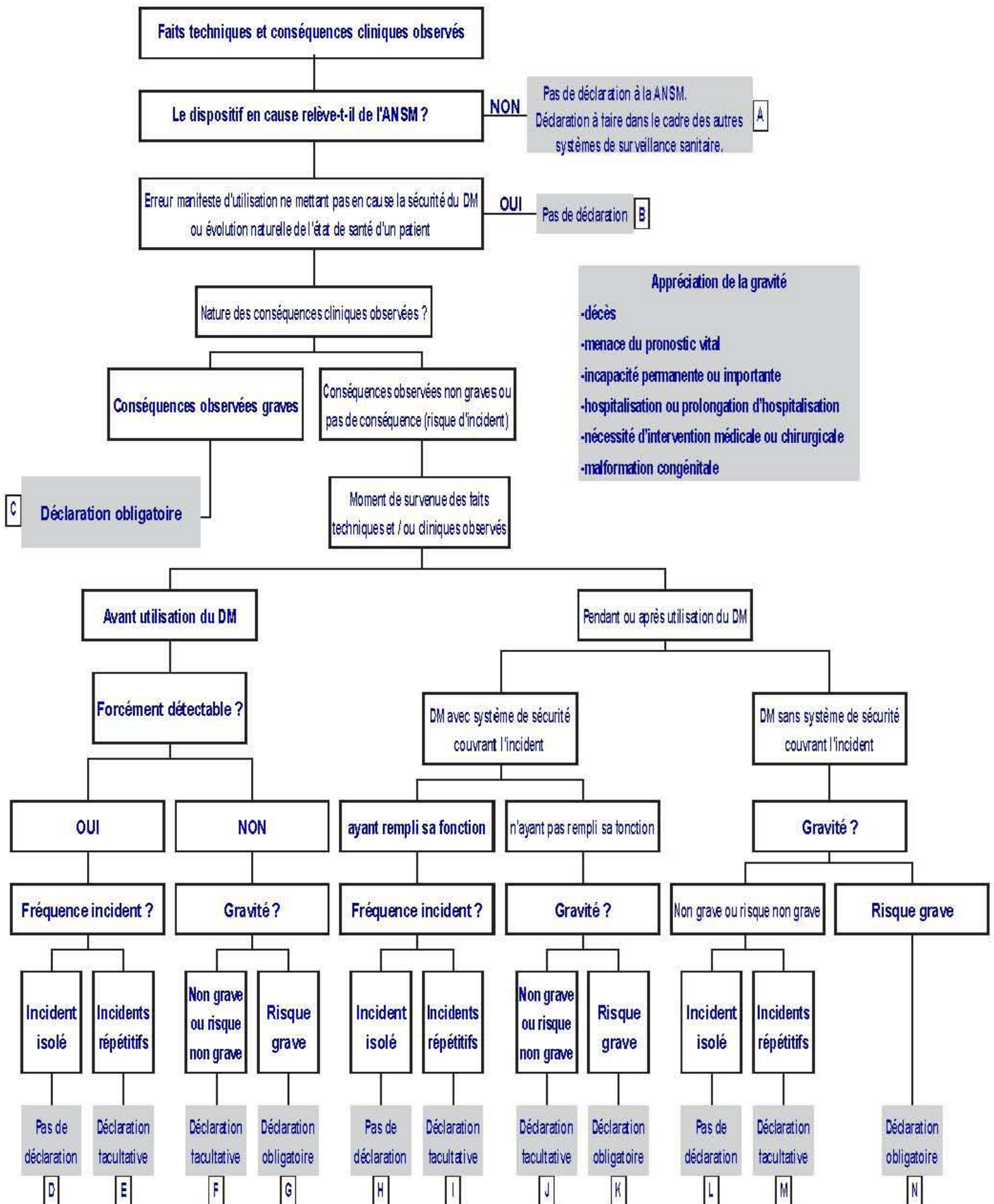
Situation de signalement (de A à N)

voir nomenclature page 2/2

Le fabricant ou fournisseur est-il informé
de l'incident ou risque d'incident ?

Oui

Non



**ENREGISTREMENT DES
CORRESPONDANTS LOCAUX
DE MATÉRIOVIGILANCE ET DU
NUMÉRO DE FAX D'ALERTE**

**à retourner par télécopie au 01 55 87 37 02 ou par e-mail à
materiovigilance@ansm.sante.fr**

1. ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ (entité juridique, hôpital ou groupe hospitalier selon l'organisation choisie)

Nom :
Adresse :
Code postal : Ville : Tél. Standard :
Code établissement attribué par l'ANSM (figure sur chaque accusé de réception d'un signalement d'incident)

Type d'établissement :

- ☐ Etablissement de santé public -> Préciser : ☐ CHU ☐ CHR ☐ CH ☐ Hôpital local ☐ Autre
☐ Etablissement de santé privé
☐ Association de patients ☐ Assoc. distribuant des DM à domicile
☐ Association assurant le traitement des malades ☐ Service départemental d'incendie et de secours
☐ Etablissement médico-social ☐ Professionnel de santé non hospitalier
☐ Autre(préciser).....

N° SIRET de l'établissement : _ _ _ _ _

2. CORRESPONDANTS LOCAUX DE MATÉRIOVIGILANCE

TITULAIRE

Nom,prénom :
Service : Fonction :
Tel : Fax (pour toute correspondance avec l'ANSM) :
Email :

SUPPLÉANT(S)

Nom(s), prénom(s) :	Service(s) :	Téléphone(s) :	Fax :
.....			
.....			

3. FAX D'ALERTE

Numéro du fax sur lequel vous souhaitez recevoir les alertes de matériovigilance :

 *Vous ne pouvez communiquer qu'un seul numéro de fax d'alerte par établissement*

Le (date) :

Le directeur de l'établissement (le Correspondant local de matériovigilance le cas échéant) :

Signature :

Francfort, le 1^{er} juillet 2010

Madame, Monsieur,

Cela fait plus de 5 mois que Merz Pharma a lancé le nouveau produit de comblement dermique NOVABEL[®] dans 7 pays de l'Union Européenne. NOVABEL[®] a démontré son efficacité et sa sécurité dans diverses indications au niveau du visage, apportant une très grande satisfaction aux médecins et aux patients.

Conformément à notre engagement, Merz Pharma souhaite communiquer en toute transparence sur les effets indésirables qui nous ont été récemment rapportés pour un petit nombre de patients traités avec NOVABEL[®], et ce plus particulièrement au niveau de la zone infra orbitaire.

Etant donné la nature unique de NOVABEL[®] et la sensibilité de cette zone, un traitement rapidement efficace permettant de résoudre rapidement ces effets n'a pas encore été identifié. Comme la satisfaction du patient et du médecin est un élément important dans le succès de NOVABEL[®], **Merz Pharma a décidé de suspendre de manière temporaire toutes les ventes, les livraisons et les actions promotionnelles de NOVABEL[®] jusqu'à ce qu'un protocole thérapeutique efficace pour les zones hautement sensibles, soit disponible.**

Point général

A ce jour, plus de 24.000 seringues de NOVABEL[®] ont été utilisées pour traiter une population estimée à près de 12.000 patients.

Avant le lancement de NOVABEL[®], Merz a mené deux études cliniques prospectives incluant 188 patients et dont les données à 18 mois ont démontré son efficacité et sa tolérance. Après obtention du marquage CE, 6 mois avant le lancement commercial de NOVABEL[®], des études exploratives multicentriques complémentaires ont été menées chez plus de 250 patients, ainsi qu'une campagne multicentrique évaluant un retour d'expérience à 4 mois sur plus de 1.900 patients traités avec NOVABEL[®].

Au 21 juin 2010, pour une estimation globale de 24.000 seringues, 70 cas ont été rapportés au département Global Drug Safety de Merz Pharma dans le cadre de la surveillance de ce produit en post commercialisation. Ce nombre comprend des effets indésirables à court terme et transitoires tels que des rougeurs, des hématomes, une douleur et des gonflements ; généralement retrouvés avec tout produit de comblement dermique. Parmi ces cas rapportés, 26 patients présentaient des nodules et 10 patients des indurations, la majorité dans la zone infra-orbitaire. La plupart de ces cas sont résolus depuis leur notification. Parmi ces cas rapportés, 3 cas de granulomes sont confirmés.

Bien que la plupart des réactions indésirables soient non graves, nous pensons qu'il est fondamental pour le marché de l'esthétique, de ne continuer la promotion de NOVABEL[®] qu'avec l'assurance d'un traitement efficace pour ces réactions indésirables potentielles, et ce, indépendamment de leur sévérité afin d'offrir aux médecins la meilleure satisfaction avec NOVABEL[®].

Actions

Merz Pharma a décidé de suspendre de manière temporaire toutes les ventes, les livraisons et les actions promotionnelles de NOVABEL[®] jusqu'à ce qu'un programme thérapeutique approprié pour ces réactions indésirables potentielles soit disponible.

Merz Pharma s'engage à rechercher et à développer des traitements efficaces potentiels et à suivre de manière exhaustive tout patient pour lequel un incident a été rapporté afin de retrouver des facteurs prédictifs ou communs éventuels.

Que devez-vous faire ?

Le produit peut continuer à être utilisé conformément à son mode d'emploi. Si vous décidez de ne plus utiliser NOVABEL[®], Merz s'engage à vous rembourser tout produit non utilisé. Nous vous demandons de bien vouloir suivre attentivement tout patient traité avec NOVABEL[®]. Si vous souhaitez des informations complémentaires nous vous remercions de bien vouloir contacter notre département d'Information Médicale.

L'engagement de Merz Aesthetics

Nous demeurons très confiants sur les qualités uniques de NOVABEL[®] tant pour les médecins que pour les patients.

Dès que nous pourrons proposer un traitement efficace contre les effets indésirables potentiels, NOVABEL[®] pourra être à nouveau promu en toute confiance afin de satisfaire à notre engagement quant à nos produits et nos services.

Merz Pharma collabore activement avec les médecins afin d'apprendre au travers de leurs pratiques. C'est pourquoi, nous organiserons de nouvelles réunions d'experts dans les prochains mois afin de parler plus en détail de NOVABEL[®] et des autres produits de comblement.

Si vous souhaitez participer à ces réunions ou proposer des protocoles d'études, nous vous remercions de bien vouloir prendre contact avec les Délégués Régionaux à l'Information Médicale (DRIMs) de votre secteur ou auprès du laboratoire, pour plus d'informations.

L'offre globale des produits Merz Pharma continuera à se développer dans les prochains mois.

Merz Pharma est dédié à entretenir avec vous une relation privilégiée, basée sur une communication transparente et sincère.

Nous vous remercions de votre compréhension et de votre soutien dans notre engagement à offrir le plus haut niveau de satisfaction à vos patients.

Urgent – Note d'information relative à Novabel®

Recommandations du fabricant de ne plus utiliser Novabel®

23 juillet 2010

De : Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt am Main
Germany

A : Tous les professionnels de santé utilisateurs de Novabel®

Dispositif médical concerné : Novabel(r) Produit de comblement dermique
Présentation en boîte de 1 flacon de 1 ml
Code article : 40800
Lots concernés : tous les lots

Problématique et raisons potentielles

Merz Aesthetics vous a récemment informé des incidents retrouvés chez un petit nombre de patients traités avec Novabel® et ce, de manière pro-active. Au 21 juin 2010, dans le cadre de la surveillance de ce produit après commercialisation, un total de 70 cas (sur un nombre total de seringues vendues estimé à 24.000) a été notifié au département de matériovigilance du groupe. Ce nombre inclut des réactions indésirables de type transitoire et apparaissant à court terme telles que rougeurs, bleus, douleurs et gonflements ; communément retrouvés avec l'ensemble des produits de comblement dermique. Parmi ces cas, 26 patients présentaient des nodules et 10 patients des indurations, et ce, plus particulièrement au niveau de la région infra-orbitaire. La plupart de ces réactions ont été résolues depuis leur notification. De même, 3 cas de granulomes, histologiquement confirmés, ont été notifiés.

Bien que l'évaluation globale de la sécurité de Novabel® reste inchangée, Merz demande à ce que Novabel® ne soit plus utilisé en dehors de toute étude clinique. Cette recommandation s'explique par le fait que les nodules, visibles et palpables, représentent pour le patient une conséquence esthétique insatisfaisante.

Merz souhaiterait mieux appréhender les facteurs prédictifs de ces réactions et proposer des protocoles thérapeutiques efficaces avant toute remise à disposition et utilisation de Novabel®.

Recommandations pour l'utilisateur

Merz demande à ce que Novabel® ne soit plus utilisé en dehors de toute étude clinique jusqu'à ce qu'un protocole thérapeutique, comme mentionné ci-dessus, soit proposé.

Merz demande à tous les praticiens de suivre les patients ayant reçu une injection de Novabel®. Si vous souhaitez des informations complémentaires, vous pouvez joindre notre département Médical.

Notre objectif est de promouvoir Novabel® en toute confiance et de pouvoir vous assurer, ainsi qu'à vos patients, que des options thérapeutiques efficaces existent en cas de réactions indésirables spécifiques.

Transmission de cette note

Cette note d'information doit être diffusée à tous ceux concernés par ce dispositif médical, au sein de notre laboratoire ou de toute autre organisation.

Nous vous remercions de bien vouloir transférer cette note à toute organisation pouvant être impactée par cette information.

Nous vous remercions de l'attention que vous accorderez à cette note et aux actions qui en découlent afin que les actions correctives demandées soient réalisées avec efficacité.

Nous vous informons que cette note a été adressée à l'Afssaps.

Nous vous remercions de votre compréhension et de votre collaboration.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : jeudi 4 avril 2013

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Anastasia BACHMANN

Sujet :LES PRODUITS INJECTABLES DE COMPLEMENT DES
RIDES : ASPECTS REGLEMENTAIRES, MOLECULES
DISPONIBLES ET SURVEILLANCE DU MARCHEJury :Président : Mr BLOCK Jean-Claude
Directeur : Mr BLOCK Jean-Claude
Juges : Mme COLLIN Solène, Mme LAVEINE-RUAUX
Elisabeth, Mme HOMMEL Constance

Vu,

Nancy, le 7 Mars 2013

Le Président du Jury Directeur de Thèse



Vu et approuvé,

Nancy, le 14 mars 2013

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 25.03.2013.

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6099

N° d'identification :

TITRE

**LES PRODUITS INJECTABLES DE COMPLEMENT DES RIDES : ASPECTS
REGLEMENTAIRES, MOLECULES DISPONIBLES ET SURVEILLANCE
DU MARCHE**

Thèse soutenue le 4 avril 2013

Par Anastasia BACHMANN

RESUME :

Les dispositifs médicaux injectables de comblement des rides répondent aux Exigences Essentielles européennes, qui leur garanti la possibilité d'apposer un marquage CE et de circuler librement sur le marché européen.

Ces dispositifs médicaux sont actuellement en plein essor, le panel de produits disponibles ne cesse de croître et offre aux patients une stratégie de prise en charge esthétique de plus en plus personnalisée.

En raison de leur caractère invasif, ces produits peuvent occasionner de nombreux effets indésirables potentiellement graves, c'est pourquoi les autorités sanitaires leur prêtent une grande attention. D'autre part, la grande diversité des produits disponibles et des fabricants les ont conduits à instaurer une surveillance forte du marché des produits injectables de comblement des rides, notamment en termes de fraudes et de contrefaçons, afin de garantir une sécurité d'utilisation optimale pour les usagers.

MOTS CLES : Produits de comblement, dermatologie, surveillance du marché, matériovigilance.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr BLOCK Jean-Claude Professeur des Universités	Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour l'Environnement (LCPME)	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle