



Université  
de Poitiers



*Université de POITIERS*

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2023**

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
(arrêté du 8 avril 2013)**

présentée et soutenue publiquement  
le 05 septembre 2023 à POITIERS  
par Madame **RENOUX Elodie**

**Évaluation de la performance clinique et de la sécurité d'un produit de comblement dans un objectif d'obtention du marquage CE sous le nouveau règlement européen 2017/745.**

**Composition du jury :**

**Président** : Monsieur le Professeur Fauconneau Bernard

**Membre** : Madame, Schmitt Peggy

**Directeur de thèse** : Madame la Professeure Ragot Stéphanie



## PHARMACIE

### Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Gylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

### Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie

- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, MCU, physiologie
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

### Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

### A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

### Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

## REMERCIEMENTS

À Peggy Schmitt pour ton accompagnement tout au long de ce travail, tes relectures ainsi que pour tous tes précieux conseils. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de juger mon travail. Aussi merci pour ta confiance et ta bienveillance au cours de ces deux années de stage et d'apprentissage.

A Madame la professeure Stéphanie Ragot, merci pour votre encadrement et votre disponibilité. Merci pour votre relecture et pour tous les conseils que vous m'avez donnés, qui m'ont guidés dans ce travail.

À Monsieur le professeur Bernard Fauconneau, vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À toute ma famille,

À mes parents et mon frère, pour votre soutien sans faille pendant toutes ces années, merci de m'avoir soutenu dans mes moments d'angoisse et de stress. Merci d'avoir cru en moi et de continuer à m'entourer et m'encourager.

À mes grands-parents, qui ont toujours été fiers de mon parcours.

À tous mes ami(e)s,

À mes chères copines pour ces belles années d'étude, la team P, Eugénie, Dounia, Wysem, Manon et Adeline, je vous remercie pour tous ces beaux moments passés ensemble, à vos soutiens sans faille. Merci.

À mes amis vendéens, La Bande, pour tous les beaux moments, à nos soirées sans fin et aussi pour vos soutiens chacun de votre manière.

A Laura et Anaïs, Bibiche et Niniss, mes amies lycée. Merci d'être toujours à mes côtés, à nos précieux et heureux weekends annuels. Merci pour tous ces bons moments même à distance.

A la team Zoulette, Nada, Ariane, Flora, Léa, Gabrielle, Camille, Mathilde et Mathilde, merci pour ces magnifiques moments à Montpellier et ailleurs, merci pour les colocs de l'ambiance, merci pour cette heureuse année.

À Victorien, merci pour ton aide précieuse, ta patience et ton soutien au cours de ces 4 années. Merci pour tous les beaux moments passés ensemble.

À mes collègues et rencontres au cours de mes stages et alternance pour votre écoute, vos accompagnements, vos conseils et de m'avoir guidé au cours de ces expériences.

## TABLE DES MATIERES

<b>I. Introduction .....</b>	<b>8</b>
<b>II. Vieillessement cutané et médecine esthétique .....</b>	<b>12</b>
<b>A. Histologie de la peau .....</b>	<b>12</b>
1. L'épiderme .....	12
2. Le derme .....	13
3. L'hypoderme .....	14
<b>B. Vieillessement de la peau .....</b>	<b>15</b>
1. Vieillessement cutané intrinsèque .....	15
2. Vieillessement cutané hormonal.....	17
3. Vieillessement cutané extrinsèque .....	17
4. Impact histologique du vieillessement.....	18
5. Les indicateurs du vieillessement et son impact psychosocial.....	19
<b>C. Catégorisation des produits de comblements selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) .....</b>	<b>20</b>
1. Les produits résorbables (38).....	20
2. Les produits lentement résorbables (37,42,43) .....	23
3. Les produits non résorbables (44,45).....	23
<b>D. Classification en fonction de leur destination.....</b>	<b>24</b>
1. Produits de comblement pour les tissus mous (46,47):.....	24
2. Produits de comblement pour les tissus superficiels : .....	24
<b>III. Cadre réglementaire des dispositifs médicaux .....</b>	<b>25</b>
<b>A. La réglementation avant le 26 mai 2021 .....</b>	<b>25</b>
1. Directive 93/42/CE (50).....	25
2. Directive 2007/47/CE (53).....	29
3. Transposition en droit national français .....	30
<b>B. La réglementation depuis le 26 mai 2021 : Règlement Européen 2017/745 (59–61) .....</b>	<b>31</b>
1. Les principaux changements apportés par la nouvelle réglementation .....	32
2. Impact du nouveau règlement sur l'évaluation clinique (60–64) .....	34
<b>C. Évaluation clinique : Norme ISO 14155 (61,66).....</b>	<b>37</b>

D.	Enjeux de la nouvelle réglementation sur les produits de comblements .....	39
<b>IV.</b>	<b><i>Développement d'un dispositif médical en médecine esthétique.....</i></b>	<b>40</b>
A.	Le développement pré-clinique (69) .....	41
B.	Investigations cliniques avant commercialisation (69,70).....	41
C.	Investigation clinique après commercialisation.....	43
<b>V.</b>	<b><i>Mise en place d'une investigation clinique en médecine esthétique.....</i></b>	<b>44</b>
A.	Sélection des centres .....	44
B.	Soumission réglementaire (63) .....	45
<b>VI.</b>	<b><i>Les investigations cliniques évaluant un produit de comblement utilisé dans le cadre de la médecine esthétique .....</i></b>	<b>45</b>
A.	<b>Design(s) des investigations cliniques en médecine esthétique(70).....</b>	<b>45</b>
1.	Design des investigations interventionnelles de faisabilité (72,73) : .....	46
2.	Design des investigations interventionnelles pivots (74-79): .....	46
3.	Design des investigations interventionnelles post marketing(80-83) .....	47
B.	<b>Objectifs/Critères de jugement (69).....</b>	<b>49</b>
1.	Le critère de jugement principale .....	49
2.	Les critères de jugement secondaires .....	50
3.	Particularités de la médecine esthétique.....	51
C.	<b>Les principaux critères d'inclusions et d'exclusions .....</b>	<b>52</b>
<b>VII.</b>	<b><i>Évaluation de la performance clinique des produits de comblements.....</i></b>	<b>53</b>
A.	<b>Définition de la performance clinique .....</b>	<b>53</b>
B.	<b>Méthode d'évaluation et outils utilisés.....</b>	<b>53</b>
1.	Évaluation par l'investigateur.....	54
2.	Évaluation par le volontaire .....	57
3.	Évaluation objective de la qualité de la peau.....	59

<b>VIII. Évaluation de la sécurité d'un produit de comblement au cours d'une investigation clinique.....</b>	<b>61</b>
<b>A. Les risques associés aux produits de comblement(92).....</b>	<b>61</b>
<b>B. Gestion des risques associés aux produits de comblement .....</b>	<b>62</b>
<b>C. Évaluation de la sécurité des produits de comblement dans les investigations cliniques ...</b>	<b>64</b>
<b>IX. Conclusion.....</b>	<b>65</b>
<b>X. Bibliographie.....</b>	<b>68</b>
<b>XI. Résumé et Mots-Clés .....</b>	<b>77</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure histologique de la peau (19) .....	12
Figure 2: Évolution de la concentration de collagène dans la peau en fonction du temps (24). .....	16
Figure 3: Schéma de la dégradation du collagène par la collagénase (25). .....	16
Figure 4: Exemple d'échelle WSRS du sillon nasogénien (88) .....	56
Figure 5: Technique de marquage pour injection d'acide hyaluronique "MD Codes™"(96).....	63

## LISTE DES ABREVIATIONS

DM : Dispositif médical

AH : Acide Hyaluronique

HaCA : Hydroxyapatite de Calcium

MEC : Matrice extra cellulaire

DN : Acide désoxyribonucléique

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CPP : Comité de Protection des Personnes

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

RIPH : Recherche impliquant la personne Humaine

CSP : Code de Santé Publique

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

GCP : Good Clinical Practice

ICH : International Council for Harmonization

ISO: Organisation Internationale pour Standardisation

PIC : Plan d'investigation Clinique

PIP : Poly Implant Prothèse

ClinRO : Clinician Reported Outcome

PRO : Patient Reported Outcome

GAIS : Global Aesthetic Improvement Scale

EI : Évènement indésirable

## I. Introduction

La médecine esthétique est décrite comme étant l'ensemble des prescriptions et des actes visant à prévenir, améliorer ou corriger les aspects inesthétiques ou jugés comme tel par le sujet, associés ou non aux effets du vieillissement, du corps ou du visage, grâce à une approche pluridisciplinaire. Elle se limite aux tissus superficiels de la peau et exclut toutes les interventions chirurgicales (1). Il existe différentes techniques comme les injections de produits de comblement, l'utilisation de fils tenseurs, la pratique de lasers et d'ultrasons. Les indications de la médecine esthétique pour le visage et le cou sont principalement :

- Le traitement des rides
- L'amélioration des imperfections de la peau (cicatrices, rougeurs, tâches brunes)
- La lutte contre le relâchement cutané
- Le remodelage d'une zone du visage comme les lèvres et les pommettes

L'objectif est ainsi d'améliorer l'apparence physique en ralentissant le processus de vieillissement de la peau et/ou en corrigeant certains défauts corporels susceptibles d'atteindre l'estime de soi et ainsi de retentir sur la qualité de vie de la personne.

La médecine esthétique est à différencier de la chirurgie plastique qui correspond à un acte de réparation et de reconstruction, souvent associée à la correction d'une malformation ou à la correction d'une séquelle (2).

La médecine esthétique est également à différencier des produits cosmétiques qui sont encadrés par le règlement européen 1223/2009. Les produits cosmétiques sont à usage local et leur indication est de nettoyer, de protéger et d'embellir (3).

La pratique de soins esthétiques se réalise à la suite d'une demande d'un patient qui devient ainsi acteur à part entière du processus. La démarche esthétique est une démarche personnelle et réfléchie différente d'une démarche médicale à la suite d'une pathologie. Le patient est donc volontaire de l'acte. Elle doit ainsi être pratiquée par un docteur en médecine (4). Il n'existe pas de spécialité reconnue par le Conseil de l'Ordre des Médecins ainsi les actes dits « de médecine esthétique » peuvent être pratiqués par des médecins généralistes, des dermatologues ou des chirurgiens esthétiques(5).

L'apparence physique a toujours eu une place importante dans l'histoire de l'humanité, des nombreux éléments sont utilisés afin d'améliorer l'apparence physique (6). Ainsi une peau sans imperfection est une composante importante de l'attractivité et est l'une des caractéristiques la plus souhaitée. Les marques du vieillissement constituent la cible principale de la chirurgie esthétique.

Ainsi dès les années 1800 la santé et l'esthétique de la peau sont des sujets attrayants pour les industries cosmétiques et pharmaceutiques. Des chercheurs travaillent afin de développer le composant parfait pour remplacer le volume et remplir les lignes du visage. En 1893, des tentatives d'augmentation des tissus mous par l'utilisation de graisse prélevée sur le haut du bras ont été signalées afin de combler les déficits cutanés et améliorer l'esthétique(7).

Puis dans les années 1900, les premiers produits de comblement injectables, composés de paraffine, sont utilisés(8). La paraffine était injectée en petite quantité sous forme liquide et qui durcissait une fois dans l'organisme. Son utilisation a été interrompue car la paraffine est une substance inerte qui peut se déplacer au cours du temps à travers les tissus et créer de fortes réactions inflammatoires comme des granulomes, laissant des séquelles graves(9). Puis la paraffine a été remplacée par d'autres matériaux injectables comme le silicone médical, un polymère hautement purifié et inerte. Néanmoins son utilisation a été interdite en raison de l'incidence importante de formation de granulomes à corps étrangers(10).

Enfin depuis les années 1970, les techniques de rajeunissement en médecine esthétique se sont développées rapidement en se concentrant sur des matériaux alternatifs, dérivés de tissus et de synthèse. En 1981, le collagène a été approuvé par l'agence américaine Food and Drug Administration (FDA) afin d'améliorer les rides liées à l'âge (11,12). D'autres dispositifs de compléments sont apparus par la suite comme les produits à base d'acide hyaluronique (AH). Restylane® fut le premier approuvé en 2003 pour un usage cosmétique(13). Dans les années qui ont suivi, plus d'une douzaine de spécialités à base d'AH ont été commercialisées.

De plus, il est important de noter que chaque produit de comblement a des propriétés mécaniques comme des propriétés rhéologiques, élastiques et volumétriques différentes. En fonction de la région du visage visée, le dispositif est

soumis à des contraintes mécaniques diverses en fonction du dynamisme du visage. Par exemple, les rides autour des yeux ou du front résultent de mouvements mécaniques répétés liés à l'activité musculaire de notre visage. Ces plis sont dits "dynamiques" car ils se forment au cours des années par l'action répétée d'un sourire, d'un froncement de sourcil ou des yeux. Ces plis deviennent au cours du temps permanents. Afin de respecter le dynamisme du visage, le produit de comblement utilisé dans une zone à fortes activités mécaniques sera différent du produit utilisé dans une zone à faible activité. Pour illustrer : Le produit de comblement utilisé pour cibler les rides autour des yeux devra être capable de se déformer et supporter les fortes contraintes mécaniques décrites ci-dessus. Il aura ainsi des capacités de déformation et de rhéologie importantes. Ces dispositifs auront pour objectif d'améliorer la qualité de la peau, d'avoir un effet volumique faible pour ainsi respecter le dynamisme du visage et obtenir un effet plus naturel. A l'inverse, pour le menton qui est une zone stable et soumise à de faibles contraintes mécaniques, un dispositif aux propriétés volumiques importantes mais rhéologiques faible sera utilisé. Ainsi chaque produit de comblement a des indications bien spécifiques(14) .

En parallèle, le marché mondial de la médecine esthétique est en forte croissance en raison de la population mondiale vieillissante. D'ici à 2030, une personne sur six dans le monde aura 60 ans ou plus(15). Ainsi la demande de traitements anti-âge et l'utilisation de produits de comblement dermique devraient augmenter. Les acteurs du marché de la médecine esthétique se concentrent sur l'innovation et les lancements de nouveaux dispositifs. Ce marché est très concurrentiel. Les principaux acteurs sont les entreprises Allergan Aesthetics, le leader mondial en médecine esthétique, Galderma, LG Chem, Merz Pharmaceuticals et Pharmacie Sinclair. L'entreprise Allergan a été pionnière en médecine esthétique par l'application de la toxine botulique en médecine esthétique afin de s'attaquer aux rides verticales entre les sourcils. A l'origine cette toxine était utilisée contre les maladies liées aux contractions musculaires. Cependant elle est considérée comme un médicament contrairement aux autres produits de comblement composés d'acide hyaluronique ou de collagène qui sont des dispositifs médicaux (DMs). Ces derniers sont soumis à une réglementation différente des médicaments permettant un temps de développement plus court et une mise sur le marché simplifiée.

À la suite d'une forte croissance du marché esthétique, l'utilisation de produits en dehors de leur indication ainsi que l'augmentation du nombre de signalements d'effets indésirables, la réglementation a été renforcée pour les produits de comblement (16). Des investigations cliniques sont maintenant nécessaires pour évaluer l'efficacité, la longévité et les effets à long terme de ces dispositifs (10,17).

Le but de cette thèse est de comprendre comment sont évaluées la performance clinique et la sécurité d'un produit de comblement dans un objectif d'obtention du marquage CE sous le nouveau règlement européen 2017/745.

Dans une première partie, seront présentées des généralités concernant la constitution de la peau et l'impact du vieillissement cutané. Cela permet de comprendre et de déterminer quelles sont les indications des produits et quelles sont les performances cliniques souhaitées et évaluées lors d'une investigation clinique. Dans un second temps, une description de la réglementation européenne en vigueur sera détaillée. Les textes réglementaires guident sur le développement clinique des dispositifs médicaux tel que les produits de comblement. Ainsi l'étude de la nouvelle réglementation permet de comprendre comment et pourquoi les fabricants ont renforcé le développement clinique des dispositifs médicaux. Enfin une troisième et quatrième partie présenteront les différents outils et les méthodes permettant l'évaluation de la performance clinique et la sécurité des produits de comblement. En effet, il est impératif que leur développement réponde aux exigences réglementaires. Ce dispositif médical est un produit de confort qui doit impérativement présenter une balance bénéfice risque favorable.

## II. Vieillesse cutané et médecine esthétique

### A. Histologie de la peau

La peau est le plus grand organe de l'organisme humain et son organisation est complexe. Étant le plus exposé à l'environnement extérieur, sa fonction principale est la protection de l'organisme contre les agressions extérieures et l'entrée de micro-organismes. La peau est constituée de différentes couches de cellules dont chacune dispose d'une structure et de fonctionnalités spécifiques. Elle comporte différentes annexes telles que les glandes sébacées, les poils, les ongles et les glandes sudorales. Comprendre la constitution de la peau et son rôle est primordial en médecine esthétique afin d'analyser les résultats et les effets sur la peau au cours du temps (9,18).

La peau est ainsi constituée de 3 couches qui sont décrites sur la figure 1 ci-dessous:

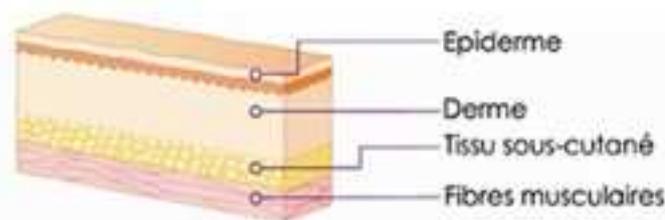


Figure 1: Structure histologique de la peau (19)

#### 1. L'épiderme

Situé à la surface, l'épiderme est la partie visible de la peau. C'est un épithélium stratifié pavimenteux constitué à 80% de kératinocytes (18). Il assure principalement une fonction protectrice. Il est également divisé en différentes parties. La plus profonde est la couche basale où se trouvent les cellules souches et est ainsi le siège d'une forte activité proliférative. Les kératinocytes indifférenciés migrent vers la couche supérieure et se différencient petit à petit en cornéocytes. Ce sont des kératinocytes sans noyaux et organites reliés par des jonctions serrées entourés par une matrice extracellulaire (MEC) riche en lipides (céramides, acides gras libres, triglycérides et

cholestérol). Le tout forme ainsi la couche cornée qui assure le rôle de barrière protectrice et protège les cellules de la peau des agressions extérieures. Les kératinocytes produisent également des filaments de kératine qui jouent un rôle structural indispensable à la cohésion, à l'élasticité et à l'intégrité des tissus épithéliaux. D'autres cellules constituent l'épiderme comme les mélanocytes qui assurent la synthèse de la mélanine donnant la couleur à la peau, les cellules de Langerhans qui jouent un rôle majeur dans le système immunitaire ainsi que les cellules de Merkel qui assurent une fonction de mécanorécepteur (20,21). Ces cellules sont continuellement renouvelées faisant de l'épiderme un tissu actif pouvant ainsi être fortement impacté par le vieillissement de la peau(18,22).

## **2. Le derme**

Situé en dessous de l'épiderme, le derme est un tissu conjonctif de soutien, vascularisé et caractérisé par une abondante MEC. Son épaisseur moyenne est de 1 à 2 mm et varie en fonction des régions. Il est par exemple plus fin au niveau des paupières. La MEC entoure des fibroblastes, des adipocytes ainsi que des cellules appartenant au système immunitaire comme les macrophages et les mastocytes(23). La MEC est principalement composée de fibres de collagène, la matrice de soutien qui sous-tend une peau saine et permet la préservation de la fermeté et de l'élasticité de la peau (24). Dans l'organisme il existe plusieurs types de fibres de collagène. La peau est majoritairement constituée de collagène de type I (représentant 80 à 90% du collagène de la peau) qui est synthétisé par des fibroblastes.

La structure du collagène lui procure un rôle majeur dans la fermeté de la peau et la lutte du vieillissement cutané. C'est une fibre extrêmement solide car elle possède une structure en triple hélice reliée par des ponts hydrogènes. Ces chaînes sont riches en acides aminés Lysine et Proline, qui suite à une hydroxylation vont permettre à la protéine de se réticuler et former des fibres entrelacées. Cette caractéristique confère au collagène une stabilité thermique, une résistance mécanique et une structure tridimensionnelle propice à la production de fibres très résistantes aux forces mécaniques et biologiques (25,26).

Enfin, les fibroblastes sont sensibles à la tension physique de la MEC qui l'entoure, aux stimuli biochimiques et aux voies de signalisation pouvant induire leur

prolifération et par conséquent augmenter la production de collagène (27). Ainsi, une diminution de collagène dû au vieillissement cutané peut entraîner une diminution de la tension physique et des stimuli. Par conséquent, cela entraîne une diminution de la prolifération des fibroblastes et ainsi de collagène et enfin une baisse de la fermeté.

Ces fibres ont un rôle important car elles procurent à la peau une structure, une préservation de la fermeté et une résistance aux chocs mécaniques grâce à leur élasticité (25). Le collagène a un rôle important pour lutter contre le vieillissement cutané et c'est pourquoi c'est une cible privilégiée en médecine esthétique.

La MEC contient également des fibres élastiques (environ 2%) qui donnent son élasticité à la peau et lui permet de reprendre sa forme initiale après une déformation(23). Les fibres élastiques sont également produites par les fibroblastes. La substance fondamentale riche en acide hyaluronique, protéoglycanes et glycosaminoglycanes entoure ces fibres formant un gel capable de se lier et de retenir l'eau. Celui-ci procure du volume, une aide au mouvement des cellules et assure une résistance aux forces de compression. Les fibroblastes assurent la synthèse et la dégradation des constituants de la MEC et ainsi contrôlent leur renouvellement en procurant au derme une fonction structurale.

### **3. L'hypoderme**

C'est la couche la plus profonde de la peau. Il est essentiellement constitué par des graisses contenues dans des lobules séparés par des fibres identiques à celles du derme. Il assure des fonctions de protection et permet l'amortissement des coups. C'est un isolant thermique mais il assure surtout un rôle morphologique car il modélise la forme du visage.

Ainsi le tissu cutané est actif et se renouvelle en permanence. Au cours du temps, le renouvellement est de moins en moins efficace et des marques du vieillissement peuvent apparaître comme des rides ou des relâchements de la peau. Enfin l'ensemble de ces couches repose sur des fibres musculaires jouant un rôle de soutien et pouvant également être impacté par le vieillissement musculaire (28). Ces fibres peuvent également être une cible en médecine esthétique par des injections de toxine botulique (29).

## **B. Vieillessement de la peau**

Le vieillissement cutané est un processus physiologique défini par un ensemble de modifications structurelles et fonctionnelles de la peau au cours du temps.

De plus, l'apparence de notre peau est le reflet de la bonne santé d'une personne, de ses habitudes et est caractérisée par la couleur de la peau, sa texture, sa fermeté et la présence de rides. Le vieillissement cutané a un impact important sur les caractéristiques et les fonctions de la peau et est très variable selon les individus (30). Il dépend de facteurs cités ci-dessous :

### **1. Vieillessement cutané intrinsèque**

Les facteurs intrinsèques sont des facteurs individuels tels que l'âge, la génétique et le sexe. Ils sont chronologiques et ont un impact au cours du temps. Ils sont responsables d'une atrophie de la peau, d'une perte d'élasticité ainsi que d'une accentuation des rides. Ces facteurs sont très variables en fonction des individus car ils dépendent de la génétique et font partie d'un processus programmé. Par exemple, chaque personne a des mécanismes de protection contre les mutations qui peuvent devenir défailants au cours du temps provoquant des anomalies au sein des cellules. Celles-ci ont une capacité de réplication limitée et déterminée par la longueur initiale des télomères qui se raccourcissent progressivement. Ainsi les cellules de la peau vont entrer plus ou moins rapidement vers la voie de la sénescence ou de l'apoptose (22).

Par ailleurs, une enzyme est présente dans la MEC, la collagénase. L'objectif de la protéase est de dégrader les fibres de collagène en se liant et en coupant la fibre en deux fragments caractéristiques  $3/4$  et  $1/4$ . La collagénase est produite par les fibroblastes dont l'objectif est de remodeler la MEC en créant un équilibre entre la production et la dégradation de fibre de collagène. Avec le temps cet équilibre bascule, entraînant une augmentation de la dégradation face à une diminution de la production (25). L'évolution de la concentration du collagène dans la peau en fonction du temps ainsi que la dégradation du collagène par la collagénase sont décrites sur les figures 2 et 3 ci-dessous. La teneur en collagène de la peau est maximale entre 20 et 30 ans. Puis la concentration diminue entraînant une déplétion lente. La perte de collagène est corrélée avec l'apparition de rides et ridules.

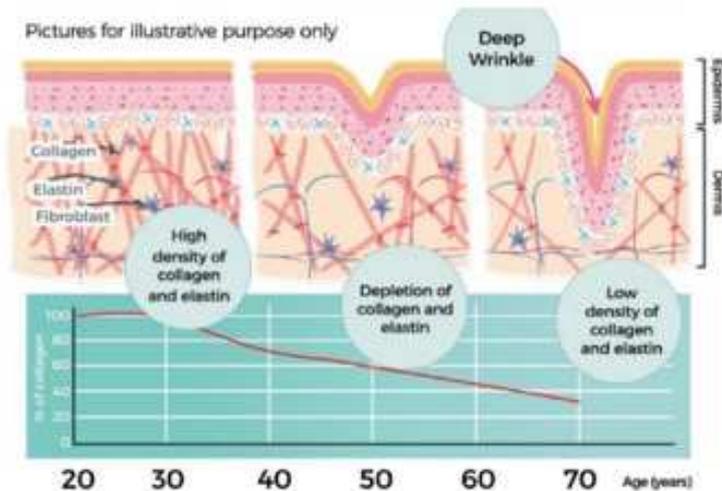


Figure 2: Évolution de la concentration de collagène dans la peau en fonction du temps (24).

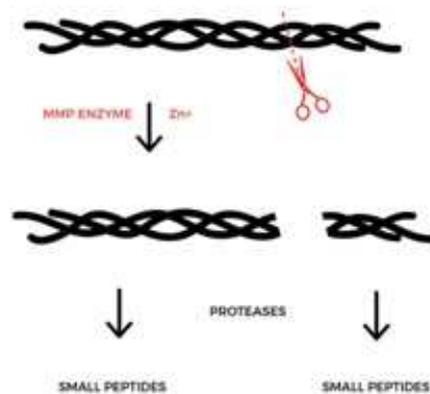


Figure 3: Schéma de la dégradation du collagène par la collagénase (25).

Enfin, les facteurs intrinsèques favorisent la production de radicaux libres oxygénés (oxydant) au sein de la cellule. Ces molécules sont néfastes pour la peau car elles sont capables de capter des électrons de molécules environnantes. Elles entraînent ainsi des détériorations des membranes cellulaires, des enzymes et de l'acide désoxyribonucléique (ADN) des cellules de la peau (22). Ces radicaux se fixent sur les protéines du collagène entraînant leur fragmentation (héliodermie) et sur les protéines d'élastines entraînant une accumulation de fibres élastiques anormales (élastose). Ainsi les fibres de collagène accumulent des dommages au cours du temps, ce qui diminue leur capacité structurale. Dans la cellule il existe des mécanismes protecteurs qui permettent d'éviter l'accumulation de fibres élastiques anormales. Si leur quantité est trop importante, la cellule peut suivre la voie de

l'apoptose ou de la sénescence. Les radicaux libres sont toxiques pour toutes les cellules de la peau et peuvent ainsi entraîner une peau amincie, sèche, déshydratée et dépigmentée (31).

## **2. Vieillessement cutané hormonal**

Le vieillissement cutané hormonal est un type de vieillissement cutané intrinsèque. La constitution de la peau évolue avec l'âge en fonction des variations hormonales. Une baisse de la teneur en collagène corrélée à la diminution de la concentration en œstrogène a été démontrée responsable d'une diminution de l'épaisseur de la peau.

Le vieillissement cutané hormonal favorise la dégradation cellulaire et a un fort impact sur les propriétés de la peau. En effet, les hormones jouent un rôle protecteur et permettent le maintien de l'homéostasie et le renouvellement des constituants de la peau (cellules et MEC). Avec l'âge on observe une diminution de l'activité de nombreuses hormones comme les hormones sexuelles (œstrogènes et la testostérone), les hormones de croissance, le cortisol, l'insuline ainsi que des molécules de signalisation tel que des cytokines. Par exemple, une diminution des œstrogènes qui se fixent sur les fibroblastes et les kératinocytes entraîne une diminution de leur stimulation et ainsi une baisse de la synthèse des constituants de la MEC. Ainsi on assiste à une accélération de la détérioration dermique se traduisant par la peau amincie, plus fragile et plus réactive ainsi qu'à une augmentation des rides et de leur profondeur (32).

## **3. Vieillessement cutané extrinsèque**

Les facteurs extrinsèques sont des facteurs environnementaux tels que les rayons ultraviolet (UV) qui sont le facteur principal, le tabac et la pollution. Les UV ont un fort impact sur le derme car ils provoquent une augmentation considérable des radicaux libres provoquant des héliodermies qui sont un ensemble d'altérations cutanées induites par des expositions chroniques au soleil ainsi que des élastoses qui se caractérisent par une accumulation anormale de fibres élastiques. Ces deux événements sont dus à une exposition excessive aux rayons UV. Plus la peau sera claire, plus l'impact des UVs sera important.

Le tabac a un effet néfaste sur le système cardio-vasculaire en diminuant la vascularisation des tissus est également très nocif pour les cellules de la peau, notamment pour les fibroblastes et les kératinocytes. Il est responsable d'une augmentation de radicaux libres ainsi que de dommages importants au niveau de l'ADN. Ainsi sous l'effet du tabac le nombre de fibroblastes diminue et les structures des fibres de la MEC peuvent être altérées.

Enfin, une exposition prolongée au tabac entraîne un arrêt de la croissance semblable à une sénescence. Les cellules et les constituants de la MEC diminuent et conduisent à une peau grisâtre, terne, plus fragile et prématurément ridée avec une formation accrue de ridules (33).

#### **4. Impact histologique du vieillissement**

Le vieillissement cutané a un impact sur les différentes couches de la peau. L'épaisseur de l'épiderme diminue, sa fonction barrière se dégrade et les jonctions épidermiques s'aplatissent. Par conséquent, la peau est déshydratée à la suite d'une perte importante d'eau par voie transcutanée (34). Ce phénomène serait lié à une altération de la différenciation des kératinocytes due au vieillissement. De plus, il est observé une diminution de mélanocytes responsable de tâches sur la peau (dépigmentation).

L'ensemble des composants du derme est également affecté par ce processus. En effet, le taux de collagénase qui est l'enzyme destructrice du collagène augmente avec l'accumulation de radicaux libres. Ces enzymes dégradent les fibres de collagènes qui ont des propriétés structurales importantes et entraînent ainsi une désorganisation de la MEC. L'altération de ce réseau entraîne une diminution des interactions des fibroblastes avec la MEC et provoque une augmentation du nombre de cellules sénescents (34). Les fibroblastes sénescents voient leur structure changer et passer d'une forme étirée et allongée à une forme effondrée aplatie et recroquevillée. Comme expliqué ci-dessus les fibroblastes fabriquent la majorité des constituants de la MEC dont le collagène et les fibres élastiques qui voient leur production modifiée et diminuée entraînant à nouveau une altération du réseau. Le taux d'acide hyaluronique est également diminué. Ainsi le vieillissement cutané

amplifie d'autant plus le relâchement de ce réseau dermique provoquant l'apparition de rides et une diminution de la fermeté de la peau.

Enfin, la masse graisseuse de l'hypoderme est principalement impactée car elle s'atrophie avec l'âge. En parallèle les muscles vont plus ou moins se relâcher entraînant une perte de volume et un relâchement des parties molles. Ces mécanismes sont ainsi des cibles en médecine esthétique.

## 5. Les indicateurs du vieillissement et son impact psychosocial

La peau et le visage correspondent à la partie visible du vieillissement. L'apparition de rides sur la peau est un premier indicateur visible témoin du vieillissement. Les rides sont les principales cibles des produits de comblement car elles confèrent au visage des expressions négatives comme une expression sévère ou fatiguée. On distingue différents types de rides :

- **Les rides d'expression ou rides dynamiques** : ces rides sont liées à la contraction des muscles du visage et des mouvements quotidiens comme parler, rire, froncer les sourcils. Avec l'âge, la peau devient moins élastique et à tendance à se relâcher. La contraction excessive de ces muscles peut causer des rides visibles, profondes, formées même lorsque le visage est relâché(33).
- **Les rides statiques** : ces rides sont liées au relâchement musculaire et à la perte de volume. Au début, cette perte est localisée au début des lèvres et au bas du visage puis se généralise sur l'ensemble du visage(19).

Les rides sont le principal indicateur du vieillissement. Toutefois l'apparition de cernes marquées, les paupières tombantes et l'apparition de taches sur la peau et le relâchement des tissus en sont également d'autres. La peau est l'interface entre une personne et son environnement et participe à la construction de l'image du soi. La qualité de la peau a un impact sur la santé émotionnelle, la qualité de vie, la perception de soi et les interactions avec les autres.

La qualité de la peau, son altération et l'apparence esthétique du visage peuvent impacter la confiance en soi d'une personne ainsi que sa qualité de vie tel que décrit dans le rapport « Allergan 360° Aesthetic Report » de 2019 (35). Ainsi l'attractivité de

la peau et du visage est un souhait universel. Le vieillissement cutané est un processus physiologique qui représente une préoccupation à part entière.

C'est dans ce contexte que la médecine esthétique a évolué et que les industries proposent des dispositifs capables d'effacer ces marques du vieillissement, d'apporter un regard nouveau sur son visage et ainsi le bien-être et la confiance en soi. Ainsi différentes stratégies sont mises en place afin de limiter les effets du vieillissement :

- Apporter du volume grâce par exemple aux produits de comblement
- Limiter le relâchement musculaire grâce à la toxine botulique
- Stimuler le développement des fibroblastes et donc la fabrication des constituants de collagène grâce à des injections de collagène.

Dans ce travail, les produits de comblement seront détaillés.

### **C. Catégorisation des produits de complements selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM)**

Ces DMs sont appelés **dispositifs injectables de complements des dépressions cutanées**. Ils sont principalement utilisés pour le comblement de rides c'est-à-dire qu'ils permettent de corriger des rides et des creux, mais aussi pour donner du volume et à corriger des imperfections du visage par le remodelage des zones du visage et du cou. (36,37)

Comme expliqué ci-dessus, chaque personne est différente et l'impact du vieillissement est variable selon les individus. Ainsi il existe de nombreuses spécialités afin de répondre aux besoins et attentes de chacun. Dans ce contexte, l'ANSM propose une classification des produits de complements en fonction de la durée de leur effet.

#### **1. Les produits résorbables (38)**

Ces produits ont un effet dans l'organisme de 3 à 6 mois. Ils sont pour la majorité dérivés de l'acide hyaluronique et du collagène.

- **Les produits de comblement à base de collagène :**

Les produits de comblement à base de collagène fonctionnent en utilisant le collagène comme principal ingrédient actif pour combler les rides, les ridules et les dépressions cutanées. Le collagène est une protéine naturellement présente dans la peau qui confère fermeté, élasticité et structure.

Il existe deux types de produits de comblement à base de collagène :

- Collagène à base de produits d'origine animale : Ces produits sont généralement dérivés du collagène bovin ou porcin. Le collagène est purifié, traité et parfois modifié pour être compatible avec la peau humaine. Une fois injecté dans la peau, il agit comme un agent de remplissage en comblant les zones où la peau a perdu de son volume en raison du vieillissement, des rides ou de la perte de collagène. Dans les années 80, les premières procédures de comblement du visage ont commencé avec ce type de collagène.
- Collagène à base de produits synthétiques : Ces produits sont créés en laboratoire grâce notamment à la fermentation bactérienne, à l'utilisation d'ADN recombinant permettant à des bactéries ou des levures de produire du collagène. Ces produits ont également la capacité de remplir les rides et de redonner du volume à la peau.

Les résultats sont généralement temporaires car il sera ensuite rapidement dégradé par les collagénases. En revanche, l'apport de collagène permet de restructurer la MEC et d'activer des voies de signalisation stimulant les fibroblastes. Ils vont ainsi se développer et fabriquer en plus grande quantité les constituants de la MEC et ainsi apporter du volume. Cette action aura un effet sur du plus long terme. Néanmoins, ces spécialités sont de moins en moins utilisées pour des raisons allergiques, notamment celles constituées de collagène d'origine animale. Ainsi pour les utiliser il est nécessaire de faire un test allergique au collagène avant injection.

- **Les produits de comblement à base d'acide hyaluronique (39–41)**

Les principales spécialités utilisées aujourd'hui sont composées d'acide hyaluronique car elles sont peu allergènes. Celui-ci est un composant naturel du tissu conjonctif. Par sa capacité à se fixer et à absorber les molécules d'eau, les gels d'AH

ont tendance à gonfler et donner du volume, hydrater le derme et retendre ainsi la peau.

Les produits de comblement à base d'AH sont fabriqués à travers un processus complexe et contrôlé. L'AH utilisé dans ces produits est souvent d'origine non animale et produit par une fermentation bactérienne. Pour les produits de comblement, l'acide hyaluronique est souvent modifié chimiquement par la création de liaisons covalentes entre les molécules d'acide hyaluronique, c'est ce qui est appelé la réticulation. Les fabricants peuvent choisir différents agents réticulants pour modifier la structure et les propriétés du gel d'acide hyaluronique. L'agent réticulant le plus utilisé est le 1,4-butanediol diglycidyl ether (BDDE). Il permet de créer un gel plus stable et résistant à la dégradation par les enzymes. Afin d'obtenir des gels avec des propriétés de volume et de rhéologie différentes, les fabricants peuvent modifier le degré de réticulation. Un degré de réticulation plus élevé entraîne généralement une plus grande cohésion du gel et une plus longue durée d'action.

Concernant la rhéologie d'un gel d'acide hyaluronique, s'il est hautement visqueux il aura une rhéologie plus solide et résistante, tandis qu'un gel moins visqueux aura une rhéologie plus fluide. La rhéologie du gel est importante car elle détermine la facilité avec laquelle le produit peut être injecté, sa répartition dans les tissus et sa capacité à maintenir sa forme une fois injecté. Un produit de comblement ayant une viscosité élevée peut être plus difficile à injecter, nécessitant parfois une pression plus élevée lors de l'administration. Cependant, cette viscosité élevée peut aussi être bénéfique car elle permet au gel de rester en place dans les tissus et de résister à la déformation après l'injection. Cela peut être particulièrement important lorsqu'il s'agit de remplir des zones spécifiques du visage ou du corps.

La viscosité est également liée à la durabilité du volume du produit de comblement. Un gel d'acide hyaluronique plus visqueux a tendance à conserver son volume initial plus longtemps car il a une meilleure capacité à rester en place et à résister à la dégradation par les enzymes. Cependant, une viscosité excessive peut également entraîner une certaine rigidité ou un aspect peu naturel du résultat, c'est pourquoi un équilibre approprié doit être atteint entre viscosité et souplesse. Les produits de faible viscosité peuvent être préférés pour traiter des zones où une diffusion plus uniforme

est souhaitée, tandis que les produits plus visqueux sont souvent utilisés pour fournir un volume plus important dans des zones spécifiques.

Il est ainsi essentiel que ces produits soient fabriqués selon des normes de qualité élevées et strictes ainsi que de réaliser des essais approfondis pour garantir leur sécurité et leur efficacité lorsqu'ils sont utilisés dans des procédures de comblement esthétique ou médical. Les fabricants de produits de comblement doivent se conformer aux réglementations et aux bonnes pratiques de fabrication. De plus, les fabricants doivent garantir que les propriétés viscoélastiques du produit répondent aux besoins cliniques spécifiques et aux résultats souhaités pour chaque application.

## **2. Les produits lentement résorbables (37,42,43)**

Les produits lentement résorbables ont une durée d'action de 6 à 24 mois. Ils peuvent être constitués de polymères de synthèse biocompatible et biodégradable comme l'acide polylactique. Ce sont des produits volumateurs c'est-à-dire qui augmentent le volume dans les zones déprimées. Il existe également des produits à base d'hydroxyapatite de calcium (HaCa) qui sont des mélanges de gel et de microsphères de HaCa. Ces produits permettent de combler les rides, corriger les volumes et redessiner les contours du visage. Enfin il existe d'autres spécialités à base d'AH qui sont réticulées et combinées avec d'autres substances afin de limiter sa dégradation et permettre un effet plus durable.

## **3. Les produits non résorbables (44,45)**

Les produits non résorbables sont présents définitivement dans le corps. Ils peuvent être fabriqués par exemple à partir de polymères acryliques ou méthacryliques ou de gel de polyacrylamide et associés ou non à un matériau résorbable (acide hyaluronique, collagène ...). Le silicone était autrefois utilisé dans ces dispositifs mais son injection sous forme liquide à visée esthétique est interdite en France depuis 2001. De plus, l'ANSM déconseille l'utilisation de ces produits car étant non dégradables, ils peuvent être à l'origine d'effets indésirables graves retardés tels que des granulomes. Ils ne sont néanmoins pas interdits car ils peuvent être utilisés en chirurgie reconstructive. (44)

Par leur action, les produits de comblement sont destinés à modifier l'anatomie du visage et à demeurer dans l'organisme pendant une durée donnée. Ainsi ils sont considérés comme des DMs et répondent à la réglementation applicable aux DMs.

#### **D. Classification en fonction de leur destination**

Les produits de comblement en médecine esthétique peuvent être classés en fonction de leur destination dans le corps, notamment les tissus mous et les tissus superficiels.

##### **1. Produits de comblement pour les tissus mous (46,47):**

Les produits de comblement destinés aux tissus mous sont utilisés pour traiter des zones plus profondes du visage, comme les joues, les pommettes et les plis nasogéniens ainsi que les mains. Ils incluent des produits à base d'acide hyaluronique (AH) de viscosité plus élevée, des produits à base de collagène et des produits contenant du poly-L-lactique (PLLA). Ils ont généralement une consistance plus épaisse pour fournir un comblement structurel et soutenir les tissus affaissés traitant des zones plus profondes du visage.

##### **2. Produits de comblement pour les tissus superficiels :**

Les produits de comblement destinés aux tissus superficiels sont utilisés pour traiter des rides et des ridules plus fines, généralement près de la surface de la peau, ainsi que pour améliorer l'hydratation et la texture de la peau. Ils ont une consistance plus légère et sont adaptés aux zones délicates du visage. Ils incluent des produits à base d'acide hyaluronique de faible viscosité ou des produits contenant d'autres substances spécifiquement formulées pour être utilisées près de la surface de la peau. Les zones ciblées sont généralement les lèvres ou les ridules des yeux.

Ainsi, en fonction de la destination du produit (tissus mous ou tissus superficiels) et de la zone d'injection, les autorités de réglementation peuvent établir des lignes directrices spécifiques concernant les essais cliniques, la sécurité et l'efficacité. La réglementation de ces dispositifs est expliquée ci-dessous.

### **III. Cadre réglementaire des dispositifs médicaux**

La définition des DMs est assez récente et n'a cessé d'évoluer depuis les années 1990, début des produits de comblement à base d'acide hyaluronique.

Ces dispositifs sont des produits de comblement qui répondent à la définition d'un dispositif invasif chirurgical à long terme, puisqu'ils sont administrés de manière invasive dans la peau, à l'aide de seringues ou de canules, et sont destinés à demeurer en place pendant une période minimale d'un mois. Leur action est également mécanique (48). Par leur définition, les produits injectables sont des DMs et sont ainsi encadrés par le règlement européen 2017/745. Ci-après est décrite la réglementation des DMs relative aux investigations cliniques en France et Europe.

#### **A. La réglementation avant le 26 mai 2021**

Avant le 26 mai 2021, les DMs étaient réglementés par des législations locales qui transposaient les directives européennes décrites ci-dessous. Les directives européennes ne s'appliquent pas directement mais sont des textes juridiques destinés à harmoniser la législation dans tous les Etats Membres (49).

##### **1. Directive 93/42/CE (50)**

###### **• Définition des dispositifs médicaux**

La directive 93/42/CEE est une directive européenne relative aux DMs. Elle a été adoptée le 14 juin 1993 et est entrée en vigueur le 14 juin 1998. La directive 93/42/CEE établissait un cadre réglementaire pour la mise sur le marché et la surveillance des dispositifs médicaux au sein de l'UE. Son objectif principal était d'assurer un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité des patients, des utilisateurs et des tiers. Elle apporte ainsi une première définition détaillée d'un dispositif médical :

“Tout instrument, appareil, équipement, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, y compris le logiciel nécessaire pour le bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins :

- de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,

- de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- d'étude ou de remplacement ou modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- de maîtriser la conception

et dont l'action voulue dans ou sur le corps humain 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 principaux éléments et exigences clés de la directive 93/42/CEE**

De plus, celle-ci introduit la classification des DMs qui est fondée sur la vulnérabilité du corps humain et des risques encourus associés à son utilisation et à son effet. Les exigences réglementaires varient en fonction de la classe du dispositif. On distingue ainsi quatre classes de DM de dangerosité croissante :

- Classe I : classe à faible degré de risque comme les compresses et les lunettes ;
- Classe IIa : classe à degré de risque moyen comme les lentilles de contact et les couronnes dentaires ;
- Classe IIb : classe à risque potentiellement élevé/important comme les préservatifs et les pompes à perfusion ;
- Classe III : classe à risque potentiellement très sérieux comme les produits injectables de comblement et les stents ;

En fonction de la catégorie, les exigences concernant la mise sur le marché sont différentes. Les produits de comblement utilisés en médecine esthétique peuvent être classés dans différentes catégories en fonction de leurs caractéristiques spécifiques ainsi que de leur utilisation et destination prévue. Par exemple, certains produits de comblement à base d'acide hyaluronique ou de collagène sont classés comme des dispositifs médicaux de classe III, tandis que d'autres produits moins invasifs pour les tissus superficiels peuvent être classés dans une catégorie de risque inférieur.

Quelle que soit la classe les fabricants de dispositifs médicaux devaient démontrer que leurs produits étaient conformes aux "exigences essentielles" définies dans la

directive. Cela incluait des critères de sécurité vis-à-vis des patients, de performance et de conception.

Quelle que soit la catégorie, les produits injectables ne devaient pas présenter de risque pour la personne qui les manipule tel qu'un médecin ou une infirmière qui pourrait réaliser l'injection.

Enfin la directive spécifiait différentes procédures d'évaluation de la conformité que les fabricants devaient suivre en fonction de la classe du dispositif. Cela comprenait des évaluations par des organismes externes notifiés (des organismes de certification indépendants désignés par les États membres de l'UE).

Une fois que les dispositifs médicaux étaient conformes aux exigences de la directive, les fabricants pouvaient apposer le marquage CE sur leurs produits. Celui-ci devient obligatoire pour tous les DMs destinés à être commercialisés sur le territoire européen. Il indiquait que le dispositif était conforme à la réglementation européenne afin de permettre sa libre circulation. La directive prévoyait également des mécanismes de surveillance continue des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché pour détecter rapidement d'éventuels problèmes de sécurité.

- **Application de la directive 93/42/CEE aux produits de comblement**

D'après la définition, les produits de comblement à base d'acide hyaluronique et d'autres produits esthétiques similaires n'étaient pas explicitement couverts par la directive 93/42/CEE. La directive définissait les dispositifs médicaux comme des instruments, appareils, équipements et autres articles utilisés à des fins médicales spécifiques. Elle excluait ainsi les produits esthétiques et cosmétiques de son champ d'application, car ils étaient considérés comme relevant du domaine de la cosmétique plutôt que de la médecine. Néanmoins en reprenant les caractéristiques données par la définition, tout dispositif présentant "des impacts sur la structure et la fonction du corps" est considéré comme un dispositif médical. De par cette distinction les produits de comblement entraînent dans le champ d'application de la directive même si la finalité n'était pas médicale.

Les produits de comblements ne doivent pas être considérés comme des médicaments car ils n'ont pas d'action pharmacologique sur le corps(51).

Les produits de comblement destinés à être injectés dans les tissus mous sont des DM de classe III car ils sont invasifs et restent dans l'organisme. De ce fait, ces dispositifs étaient soumis à la procédure d'évaluation de la conformité la plus rigoureuse. Les organismes notifiés devaient intervenir de manière plus approfondie dans l'évaluation, et les fabricants devaient fournir un dossier technique plus complet pour démontrer la conformité aux exigences essentielles de sécurité et de performance. L'organisme notifié n'était pas toujours obligatoire pour les autres classes de DM. Les produits de comblement destinés à être injectés dans les tissus superficiels avaient ainsi une réglementation moins stricte. L'organisme notifié n'était pas toujours obligatoire.

De ce fait, selon l'annexe X de la directive, la confirmation du respect des exigences, l'évaluation d'un dispositif en condition normale ainsi que l'évaluation des effets indésirables et du caractère acceptable du rapport bénéfice/risque devaient être fondés sur des données cliniques. Ces données sont issues d'une évaluation clinique qui est le résultat d'une analyse poussée de toutes les investigations cliniques réalisées ainsi que des évaluations critiques de la littérature scientifique disponible relative à ce dispositif ou dispositif similaire (52).

Les investigations cliniques ont pour objectif de vérifier dans des conditions normales d'utilisation, les performances du dispositif. Elles doivent être conformes à celles assignées par le fabricant. Le DM doit être conçu, fabriqué et conditionné de manière à être apte à remplir une ou plusieurs fonctions visées par le fabricant. Les investigations cliniques permettent également de déterminer les éventuels effets secondaires indésirables en conditions normales d'utilisation. Cela permet d'évaluer s'ils constituent des risques au regard des performances assignées au DM. L'évaluation clinique et ses résultats doivent être documentés dans le dossier technique du marquage CE. Néanmoins, certains dispositifs comme les produits de comblement peuvent bénéficier d'une exemption des investigations cliniques si le fabricant peut démontrer qu'ils sont équivalents à un dispositif déjà sur le marché (dispositif de référence) et qu'ils remplissent les mêmes exigences de sécurité et de performance. Pour les dispositifs qui ne bénéficient pas d'une exemption, le fabricant doit réaliser une évaluation clinique approfondie. Cela implique une revue de la littérature scientifique existante et de toutes les données cliniques pertinentes pour démontrer la sécurité et les performances du dispositif.

Enfin, ces données devaient être mises à jour activement car les dispositifs de classe III étaient soumis à une surveillance continue et rigoureuse après la mise sur le marché. Les fabricants étaient tenus de signaler tous les incidents indésirables et de fournir régulièrement des rapports sur la sécurité et la performance du dispositif.

Ainsi cette directive introduit les notions d'évaluation de la performance et de la sécurité ainsi que la nécessité d'une évaluation clinique des DMs afin de permettre leur mise sur le marché. Celle-ci a été complétée par la directive 2007/47/CE.

## **2. Directive 2007/47/CE (53)**

Cette directive vient préciser la directive 93/42/CE. Elle la modifie et la complète pour améliorer son efficacité et son adaptation aux besoins du marché et de la technologie. Elle renforce notamment l'évaluation clinique et les exigences de sécurité des DMs de classe III.

Celle-ci modifie l'annexe X de la directive précédente et précise la définition et l'origine des données cliniques. Ce sont des informations relatives à la sécurité et aux performances dans le cadre de l'utilisation clinique du dispositif. Elles peuvent être obtenues par :

- des investigations cliniques du DM concerné sous la responsabilité du fabricant ;
- des investigations cliniques citées dans la littérature scientifique d'un DM similaire ;
- par une analyse des rapports publiés ou non, relatifs à une autre expérience clinique acquise du DM concerné ou d'un DM similaire comme ceux de matériovigilance ;

De plus, elle précise le caractère obligatoire des investigations cliniques pour les DMs de classe III sauf si le recours aux données cliniques existantes peut être justifié.

Ces directives sont complétées par le règlement 920/2013 qui a pour objectif d'harmoniser les procédures d'évaluation et de favoriser la transparence et la confiance mutuelle entre la commission européenne, les Etats Membres et les organismes notifiées. Elle renforce l'évaluation des dossiers par ces organismes ce

qui va impacter indirectement les investigations cliniques. Ces organismes demanderont dorénavant des procédures d'évaluation plus strictes. Ce sont les autorités sanitaires dites « compétentes » qui, en Europe, sont responsables de la surveillance du marché et de la désignation des organismes notifiés.

### **3. Transposition en droit national français**

La transposition des textes européens dans le droit national est obligatoire. Ainsi la France a dû adapter sa réglementation (lois, décrets, arrêtés) aux exigences de la législation européenne.

Pour cela la loi applicable en France était la loi n°94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale. La section applicable aux DMs est le chapitre 3, section 4. Elle précise la définition des DM ainsi que leur évaluation et l'accès au marché (54). Enfin, la loi confie à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), l'autorité compétente remplacée par l'ANSM, le rôle de régulateur et d'autorité compétente pour la mise en œuvre de la réglementation des dispositifs médicaux en France. L'ANSM est chargée de l'évaluation, de l'autorisation et de la surveillance des dispositifs médicaux sur le marché français. Puis, il y a eu la création du décret n°95-292 du 16 mars 1995 qui précise la classification.(55)

Concernant les investigations cliniques, la loi Huriet-Sérusclat votée en 1988 qualifiait ces investigations de recherches biomédicales et les définissait dans l'article L.1121-1 du Code de Santé Publique (CSP) comme « Les essais ou expérimentations organisés et pratiqués sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales » (56). Les autorités d'autorisation et de contrôle de la recherche biomédicale étaient le Comité de protection des Personnes (CPP), qui avait pour responsabilité de veiller à la protection des participants à l'étude, et l'AFSSAPS pour donner suite à la loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 en 2012 (57).

Enfin, la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (RIPH), connue sous le nom Loi Jardé va redéfinir les « recherches biomédicales » en « recherche interventionnelle ». Cette loi a pour objectif de simplifier le cadre réglementaire en adaptant la réglementation en fonction des risques encourus pour les personnes participant à ces recherches. (58) Elle définit ainsi trois catégories :

- RIPH1 : les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle et comportant des risques majeurs.
- RIPH 2 : Ce sont des recherches qui comportent des interventions à risques et contraintes minimales, dont la liste est fixée par arrêté. Elles peuvent comporter l'utilisation de produits de santé, mais ceux-ci le sont alors dans les conditions habituelles d'utilisation (notamment pour les DMs, dans les indications de leur marquage CE).
- RIPH3 : Ce sont les recherches qui ne comportent aucun risque ni contrainte, dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle (notamment pour les DMs, dans les indications de leur marquage CE).

L'approbation et le contrôle des investigations cliniques diffèrent selon la catégorie. En France, seules les RIPH1 ont besoin d'une autorisation de l'ANSM. Les RIPH 2 et 3, doivent informer l'ANSM. En revanche, toutes les RIPH doivent avoir un avis favorable du CPP.

Ainsi l'évaluation clinique des produits de comblement est requise depuis les années 90s. Les scandales très médiatisés impliquant des DMs comme celui des prothèses mammaires Poly Implant Prothèse (PIP) qui étaient des DMs de classe III utilisés en chirurgie esthétique reconstructive, ont mis en avant les faiblesses des directives à assurer la sécurité des patients. Ils ont également montré un manque d'harmonisation concernant l'application de ces directives au sein des pays membres. En effet, une directive, contrairement à un règlement, est transposée en droit national laissant libre cours à l'interprétation par les États Membres pouvant ainsi créer des disparités au sein de l'UE. Ainsi le parlement Européen a mené une révision complète de la réglementation qui a abouti à un nouveau règlement européen spécifique aux dispositifs médicaux [UE 2017/745] (59).

## **B. La réglementation depuis le 26 mai 2021 : Règlement Européen 2017/745 (59–61)**

Après plus de 20 ans de mise en application de ces directives, le nouveau règlement européen 2017/745 également connu sous le nom de Règlement sur les

dispositifs médicaux (MDR), est une réglementation de l'Union Européenne (UE) qui régit les dispositifs médicaux. Il est entré en vigueur le 26 mai 2017 abrogeant la directive 93/42/CE et avait une période de transition pour la mise en conformité des fabricants jusqu'au 26 mai 2023. L'objectif principal de ce règlement est d'assurer un niveau élevé de sécurité et de performance des dispositifs médicaux tout en facilitant leur accès au marché européen. Pour cela, il vient unifier et renforcer les différents axes à la fois sur les dispositifs mais également sur les exigences qui incombent aux acteurs comme les organismes notificateurs et les fabricants des DMs en prenant en compte le contexte actuel innovant. Les caractéristiques de ce nouveau règlement sont détaillées ci-dessous.

## **1. Les principaux changements apportés par la nouvelle réglementation**

L'objectif du nouveau règlement est de créer un cadre réglementaire solide, transparent et durable pour les DMs. Contrairement aux directives, il est directement applicable dans tous les pays de l'UE sans devoir être transposé dans le droit national. Le règlement 2017/745 reste cependant dans la continuité de la directive 93/42/CE en conservant la même approche. Toutefois, il renforce des exigences en mettant l'accent sur la sécurité des DMs durant tout leur cycle de vie dans l'intérêt des patients, en s'appuyant davantage sur les données cliniques. Ci-dessous les principaux changements :

- **Champ d'application élargi**

Tout d'abord, le règlement MDR élargit le champ d'application pour inclure certains produits comme les produits de comblement qui n'étaient pas explicitement couverts par la directive précédente comme expliqué ci-dessus. Le MDR encadre dorénavant les dispositifs médicaux à des fins esthétiques non médicales de façon claire.

Pour cela, le règlement revoit la définition du DM en prenant en considération l'évolution technique :

« tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes:

- diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,
- diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,
- investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,
- communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain 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 produits ci-après sont également réputés être des dispositifs médicaux :

- les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci,
- les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs visés à l'article 1er, paragraphe 4, et de ceux visés au premier alinéa du présent point »
- **Exigences renforcées pour les dispositifs à risque élevé**

Il vient également préciser la classification des DMs. Pour les produits de comblement, celui-ci n'a pas d'impact. Le MDR renforce également les exigences de sécurité et de performance pour tous les dispositifs médicaux. Cependant, il définit des exigences spécifiques pour les dispositifs médicaux à risque élevé, tels que les produits de comblement en mettant l'accent sur l'évaluation clinique et les données probantes de sécurité. Les fabricants doivent ainsi fournir des preuves cliniques et scientifiques plus solides pour démontrer la sécurité et l'efficacité de leurs produits.

- **Transparence accrue**

De plus, la transparence des données, la traçabilité et la sécurité des dispositifs médicaux sont renforcées grâce à une nouvelle base de données européenne, publique Eudamed. Elle contiendra des informations détaillées au sujet des DMs

disponibles en Europe. Elle a pour objectif de faciliter l'échange d'informations entre les États membres de l'UE, la Commission européenne, les organismes notifiés et les fabricants de dispositifs médicaux. Elle sera également disponible aux professionnels de santé, aux patients et au grand public. La base de données permet une gestion centralisée des informations relatives aux dispositifs médicaux.

- **Évaluation et surveillance après commercialisation renforcées**

Comme pour la directive afin de permettre la mise sur le marché d'un DM sur le territoire européen, celui-ci doit obtenir un marquage CE auprès d'un organisme notificateur. Ils doivent dorénavant réaliser une évaluation plus approfondie des dossiers techniques.

Le règlement MDR introduit également des exigences plus strictes en matière de surveillance des dispositifs médicaux une fois qu'ils sont sur le marché. Les fabricants doivent établir des systèmes de surveillance post-commercialisation pour détecter et signaler rapidement tout problème ou effet indésirable inattendu. De plus, ces derniers sont placés sous un contrôle et une surveillance accrue des autorités nationales compétentes et de la Commission Européenne. Ils doivent désormais répondre à un cahier des charges renforcé en matière de compétences et sont soumis à de nouvelles obligations. Dorénavant, ils sont dans le droit et l'obligation de réaliser des audits inopinés afin de s'assurer que les fabricants continuent de respecter la réglementation après réception du certificat initial. Ainsi le nouveau règlement renforce l'ensemble des exigences, et cela a un impact direct sur le développement clinique des DMs.

- **Attribution d'un identifiant unique**

Il exige également l'attribution d'un identifiant unique à chaque dispositif médical, ce qui permettra de mieux suivre les produits tout au long de leur cycle de vie et de faciliter leur identification en cas de rappel ou d'autres actions.

## **2. Impact du nouveau règlement sur l'évaluation clinique (60–64)**

Le règlement européen 2017/745 a un impact significatif sur les investigations cliniques menées pour les dispositifs médicaux. Le règlement prévoit une harmonisation des réglementations dans les pays membres, en mettant l'accent sur

l'importance de l'évaluation clinique. Le MDR exige des données cliniques plus robustes pour démontrer la sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux dans l'indication visée par le fabricant, au bénéfice du patient en se basant sur des preuves cliniques suffisantes. Les fabricants doivent ainsi fournir des preuves cliniques plus solides, issues d'investigation cliniques, lorsque cela est approprié, pour soutenir la conformité de leurs dispositifs avec les exigences réglementaires. Ainsi, réaliser des investigations cliniques devient obligatoire pour les DMs de classe IIb et III dont les produits de comblement (sauf sous conditions précisées dans l'annexe X du règlement 2017/745).

Le nouveau règlement définit l'évaluation clinique comme « un processus systématique et planifié visant à produire, collecter, analyser et évaluer en continu les données cliniques relatives à un dispositif afin de vérifier la sécurité et les performances, y compris les bénéfices cliniques, de celui-ci lorsqu'il est utilisé conformément à la destination prévue par le fabricant ».

Ainsi l'évaluation clinique est une obligation pour toutes les classes de DM et doit faire partie intégrante du dossier technique afin d'obtenir le marquage CE. En effet, la directive autorisait pour les investigations cliniques portant sur les DMs de classe III, tel que les produits de comblement, une évaluation clinique en se basant sur une analyse critique des données de la littérature des dispositifs équivalents. Dorénavant, cette évaluation n'est plus suffisante pour garantir la performance et la sécurité obligeant le promoteur à aller plus loin en collectant si nécessaire de nouvelles données.

De plus, c'est un processus qui est dorénavant actif, car l'évaluation clinique doit être réalisée tout au long du cycle de vie du dispositif, même après commercialisation. Celle-ci devra suivre un plan méthodologique strict pour répondre à ces exigences.

De plus les exigences du règlement sont plus importantes, le fabricant devra revoir sa stratégie de développement clinique pour les nouveaux DMs. Pour les dispositifs déjà commercialisés portant le marquage CE sous la directive, le fabricant devra réévaluer les données cliniques déjà existantes ainsi qu'analyser les dossiers d'évaluation clinique afin de vérifier qu'ils répondent aux nouvelles exigences. En effet,

le marquage CE indique qu'un dispositif est conforme à la réglementation applicable, et dans le cas contraire les dossiers doivent être mis à jour. Dans certains cas, le fabricant devra réaliser de nouvelles investigations cliniques pour démontrer la conformité avec le règlement. L'évaluation de la performance clinique de ce dispositif est décrite dans le paragraphe ci-dessous.

Afin d'aider les fabricants à examiner leur stratégie de développement clinique pour les DMs implantables et de classe III et d'assurer une application cohérente du MDR, un groupe d'experts a été créé par la Commission européenne *Medical Device Coordination Group* (MDCG). L'objectif principal de MDCG est de faciliter la coordination et la coopération entre les États membres de l'Union européenne (UE) afin d'assurer une application harmonisée de la réglementation des dispositifs médicaux au sein de l'UE.

MDCG publie des orientations et des interprétations concernant l'application du règlement MDR tel que le MDCG 2020-6 concernant les preuves cliniques nécessaires pour les dispositifs médicaux ayant déjà reçu le marquage CE dans le cadre de la directive 93/42/CEE (65). Ces orientations visent à fournir des clarifications sur les exigences réglementaires, à aider les fabricants et les autres parties prenantes à comprendre les nouvelles règles et à faciliter leur mise en œuvre (65). Des guides créés par ce groupe sont également disponibles.

Pour conclure, depuis du 26 mai 2021, date d'entrée en vigueur du règlement 2017/745, les fabricants de DMs doivent respecter les exigences relatives à :

- La sécurité et à la performance du DM en s'appuyant sur des données cliniques ;
- La surveillance du marché ;
- La vigilance pendant tout le cycle de vie du DM

Pour tous les DMs possédant un certificat délivré sous la directive, celui-ci aura une durée de validité de 5 ans et au plus tard, ne sera plus valide à partir du 27 mai 2024.

Le marché de l'esthétique est un marché florissant avec de plus en plus de dispositifs sur le marché. Que ce soit de nouveaux dispositifs ou pas, tous devront avoir

un dossier technique à jour. Comme expliqué ci-dessus, les investigations cliniques sont obligatoires pour ce type de DM conduisant à une augmentation massive des études cliniques sur ces dispositifs. A l'heure actuelle, la procédure d'autorisation des investigations cliniques relève des Etats Membres, mais à partir du 27 mai 2027 la procédure sera coordonnée à tous les Etats Membres.

En conclusion, l'histoire de la réglementation des dispositifs médicaux est marquée par une prise de conscience progressive de la nécessité de protéger la santé des patients en régulant la conception, la fabrication et la commercialisation de ces produits. Les efforts se poursuivent pour harmoniser les réglementations à l'échelle internationale tout en prenant en compte les innovations technologiques.

### **C. Évaluation clinique : Norme ISO 14155 (61,66)**

L'International Organization for Standardization (ISO) est une organisation internationale indépendante composée de représentants nationaux de plus de 160 pays. Fondée en 1947, l'ISO élabore et publie des normes internationales dans divers domaines pour faciliter l'harmonisation, la coopération et l'interopérabilité à l'échelle mondiale.(67)

A partir des années 1990, la réglementation s'est renforcée avec la création de l'Organisation internationale de normalisation dont l'acronyme anglais est ISO et l'élaboration de normes internationales spécifiques pour les dispositifs médicaux. Cela a permis d'améliorer la qualité et la sécurité des dispositifs médicaux commercialisés dans le monde entier grâce à la norme ISO 13485:1996 qui a fondé les bases pour les futures normes sur les DM.(68)

En 2011, la norme ISO 14155:2011 publiée est une norme internationale qui fournit des lignes directrices pour la conduite des investigations cliniques des dispositifs médicaux. Cette norme vise à assurer que les investigations cliniques sont menées de manière éthique, scientifique et conforme aux exigences réglementaires, afin de garantir la sécurité et l'efficacité des dispositifs médicaux avant leur mise sur le marché. Elle s'applique à tous les types de dispositifs médicaux, y compris les dispositifs implantables tels que les produits de comblement. Elle a été révisée en 2020 en considérant les lignes directrices des Good Clinical Practice (GCP) concernant la gestion du risque.

Elle établit les principes fondamentaux pour la conception et la conduite des investigations cliniques. Elle aborde des sujets tels que la sélection des participants, la méthodologie de l'étude, les critères d'inclusion et d'exclusion, les évaluations de sécurité et d'efficacité, les aspects éthiques, etc. Son objectif est d'assurer la protection des droits, de la sécurité et de la protection des personnes se prêtant à ces recherches (en incluant la confidentialité des données à caractère personnel).

De plus, cette norme aborde les aspects liés à la gestion des données cliniques, y compris la collecte, la documentation, la vérification et la confidentialité des données. Cela permet d'apporter une meilleure crédibilité des résultats (intégrité, authenticité, précision, exactitude) au sein et en dehors de l'Union Européenne. Elle repose sur treize principes qui sont superposables à ceux des GCP.

Les investigations doivent respecter les principes éthiques de la Déclaration d'Helsinki, comme le consentement, la notion d'évaluation des risques proportionnés aux bénéfices de l'investigation ainsi que le respect des droits des sujets. Ces investigations doivent être fondées et décrites dans un Plan d'Investigations Cliniques (PIC) clairement détaillé qui doit être soumis pour avis favorable et approbation auprès d'un comité d'éthique et d'une autorité compétente. La norme reprend également que toutes informations relatives à l'investigation clinique doivent être enregistrées, traitées et conservées de manière à pouvoir faire l'objet d'un rapport précis. De plus, la qualité de l'investigation clinique doit être mise en œuvre pour chaque aspect par des systèmes dotés de procédures.

Enfin, toute personne impliquée dans l'investigation clinique doit être qualifiée par ses études, sa formation et son expérience pour accomplir les tâches lors de l'investigation. Ce point est complété dans l'annexe XV du MDR: « *Le personnel qui participe à la conduite d'une investigation reçoit les instructions et la formation adéquates au sujet de la bonne utilisation du dispositif faisant l'objet d'une investigation et en ce qui concerne le protocole d'investigation clinique et les bonnes pratiques cliniques. Cette formation, organisée au besoin par le promoteur, fait l'objet d'une vérification et est correctement documentée*» (61).

Il est important de noter que la norme ISO 14155 est une norme de lignes directrices et qu'elle n'a pas force de loi en elle-même. Cependant, elle est souvent

utilisée comme référence par les fabricants de dispositifs médicaux, les investigateurs cliniques et les autorités réglementaires pour garantir que les investigations cliniques sont menées conformément aux meilleures pratiques internationales.

Ainsi la nouvelle réglementation et la norme ISO 14155 engagent le fabricant quant à la sécurité et la performance du DM. Celle-ci impacte directement les stratégies de développement et implique de nombreux enjeux.

#### **D. Enjeux de la nouvelle réglementation sur les produits de comblements**

Avant l'entrée en vigueur du règlement 2017/745 (MDR), les produits de comblement à base d'acide hyaluronique et d'autres produits esthétiques similaires n'étaient pas explicitement couverts par la directive 93/42/CEE. De plus, le fait que cette dernière ne soit pas directement applicable pouvait laisser libre cours à l'interprétation et entraîner un manque d'harmonisation ainsi que des dérives.

Le règlement européen 2017/745 clarifie la définition des dispositifs médicaux, ainsi toutes les injections utilisées à des fins esthétiques pour combler les rides ou augmenter le volume facial sont désormais considérées comme des dispositifs médicaux et doivent se conformer au règlement européen 2017/745.

De plus, les enjeux pour les fabricants sont importants. Les dispositifs commercialisés sous la directive doivent avoir un dossier technique mis à jour pour continuer à être autorisés sur le territoire européen. L'évaluation clinique de ces dispositifs doit dorénavant être basée sur des investigations cliniques dans l'indication visée. L'analyse de la littérature et les études d'équivalence ne sont plus suffisantes.

De plus, le règlement insiste sur la notion de balance bénéfice/risque favorable. Elle est décrite dans le règlement comme étant « *l'incidence positive d'un dispositif sur la santé d'une personne physique, se traduisant par un (des) résultat(s) clinique(s) significatif(s), mesurable(s) et pertinent(s) pour le patient, y compris le(s) résultat(s) en matière de diagnostic, ou une incidence positive sur la prise en charge de la santé du patient ou sur la santé publique* ». La balance bénéfice/risque est difficile à définir en médecine esthétique, dans la mesure où l'objectif des dispositifs est d'améliorer l'apparence physique et esthétique d'une personne. En effet, l'apparence physique

n'est pas pathologique et l'enjeu est différent d'un traitement d'une pathologie grave. Ainsi le fabricant doit prouver, lors de la mise en place d'une investigation, un profil de sécurité hautement favorable pour les participants. Ces DMs doivent présenter peu d'effets indésirables et de faibles risques.

Pour cela, dans le PIC le promoteur doit développer un rationnel de l'étude comportant des preuves significatives sur le profil de sécurité du dispositif. Les données peuvent être issues de la littérature scientifique, des investigations cliniques précédentes portant sur le dispositif et/ou les composants. Enfin le nouveau règlement impose un suivi de la sécurité après la commercialisation des dispositifs. La balance bénéfice/risque est ainsi réévaluée et doit rester favorable. Des investigations cliniques sont également conduites dans ce contexte.

De plus, le règlement européen 2017/745 impose que le personnel travaillant sur l'étude justifie d'une formation aux bonnes pratiques cliniques (BPC) qui doit être documentée. Les investigateurs travaillant sur les investigations doivent également justifier d'une expérience suffisante en recherche clinique et sur la spécialité étudiée. Cet élément est nouveau car il n'était pas obligatoire dans la directive 93/42/CE. C'est également un enjeu pour les investigations cliniques en médecine esthétique. En effet, les institutions peuvent disposer de moins de ressources qualifiées en recherche clinique comme il pourrait y en avoir dans d'autres aires thérapeutiques. Ainsi, depuis la mise en application du règlement, avant la mise en place d'une étude, il est important de vérifier et d'aider les sites d'investigations à se former aux BPC. Les investigateurs principaux devront justifier leur expérience dans leur curriculum vitae soumis aux autorités.

Ainsi pour répondre à l'ensemble de ces exigences, l'investigation clinique d'un DM en médecine esthétique fait partie intégrante du développement et doit répondre aux enjeux cités ci-dessus.

#### **IV. Développement d'un dispositif médical en médecine esthétique**

La présentation des caractéristiques des investigations cliniques sont issues de recherches bibliographiques et également d'une expérience propre lors d'une année d'alternance au sein du laboratoire AbbVie dans le département de recherche clinique.

La médecine esthétique est une aire thérapeutique comportant de nombreuses spécificités. Les laboratoires fabricants tels AbbVie ont dû répondre aux exigences de la nouvelle réglementation en prenant en considération les différents enjeux. Ainsi pour qu'un produit de comblement soit autorisé sur le marché européen, il doit être issu d'un processus de développement composé de différentes étapes, détaillées ci-dessous. Les étapes ci-dessous ne sont pas spécifiques aux produits de comblement et sont applicables à d'autres DMs.

### **A. Le développement pré-clinique (69)**

Le développement est composé de six étapes dont trois se déroulent avant les investigations cliniques :

- Le fabricant doit définir les exigences de conception. Ces exigences sont relatives à la sécurité du DM. Les risques associés au DM doivent être identifiés lors d'une analyse de risque. Les exigences médicales et ergonomiques doivent être également définies. Le tout doit constituer le cahier des charges du produit.
- La seconde étape est la conception du DM et la construction du prototype. Pour cela, les spécifications du DM doivent être définies et le fabricant doit créer des prototypes pour permettre les études pré-cliniques.

Enfin, des investigations pré-cliniques sont réalisées. L'objectif est de vérifier que le dispositif conçu correspond aux exigences avec une possibilité de le modifier si besoin. A la fin de cette étape, un dossier de conception est créé et comprend tous les éléments des étapes précédentes.

En parallèle, une stratégie d'évaluation clinique est développée et se traduit par plusieurs investigations cliniques.

### **B. Investigations cliniques avant commercialisation (69,70)**

Selon le dispositif, une ou plusieurs investigations cliniques sont réalisées. Tout d'abord, des investigations de faisabilité sont réalisées juste après la phase préclinique dont l'objectif est de récupérer des informations préalables sur le DM. Le critère d'évaluation primaire est souvent associé à la sécurité du dispositif avec l'évaluation des évènements indésirables. Des critères d'évaluation secondaires sont également définis pour apporter des résultats permettant d'améliorer les données issues des

étapes précédentes afin de déterminer les critères d'efficacité du DM. C'est une étape précoce pour le dispositif. En médecine esthétique, cela permet de répondre à différentes questions sur :

- Les caractéristiques des volontaires susceptibles de bénéficier de l'injection : elles concernent une population de sujets ciblée.
- La technique d'injection : ce point est important car il peut influencer le bénéfice attendu du DM. Il est important de bien former et de décrire dans le PIC le mode opératoire. En médecine esthétique, une aide à l'injection des zones du visage existe.
- L'efficacité clinique : Afin de mesurer l'efficacité, le critère de jugement doit être clinique et pertinent au regard de l'indication visée. Le nombre de sujets nécessaire est calculé sur cette base.
- Les complications et les risques associés au produit de comblement. Ils peuvent être associés directement au dispositif ou en rapport avec la technique d'injection. Au cours de cette étude un recueil des effets indésirables est réalisé. L'objectif de ces investigations est d'estimer les principales complications en vue d'établir le rapport de management du risque dans lequel figure rapport bénéfice/risque des produits de comblement.

Ainsi cette étude de faisabilité permet de produire des données cliniques qui valident les performances et les bénéfices du DM. Cette étape est importante pour la réalisation d'une investigation clinique dite pivot qui est réalisée à plus grande échelle.

Ce type d'étude s'adresse à des DMs qui ne sont pas sur le marché et pour lesquels le fabricant dispose de peu de données cliniques dans l'indication visée.

Enfin, des investigations pivots sont réalisées. L'objectif est de confirmer la performance et la sécurité du dispositif. Ces études sont souvent comparatives et randomisées et la population cible est celle qui recevra le dispositif en pratique courante. L'ensemble de ces données cliniques seront analysées et retranscrites dans un rapport clinique qui fera partie intégrante du dossier technique en vue du marquage CE.

### **C. Investigation clinique après commercialisation**

Après commercialisation, il y a deux plans mis en place pour collecter des informations sur le dispositif. Le plan de surveillance après commercialisation, correspondant à la collecte et à l'analyse des informations disponibles sur le DM reposant sur la collecte des incidents et de la littérature. Le plan de suivi clinique après commercialisation qui précise les méthodes et les procédures à suivre pour collecter et évaluer des données cliniques. Cela permet de confirmer la sécurité et la performance du DM pendant toute sa durée de vie, de surveiller et identifier de nouveaux effets indésirables et les risques émergents ainsi que de garantir le caractère acceptable du rapport bénéfice/risque. Pour cela deux types d'études sont possibles, les investigations interventionnelles et observationnelles.

Les études interventionnelles après commercialisation sont réalisées de façon prospective et en ouvert. L'objectif est de reproduire les conditions d'utilisation et de recueillir des données cliniques pour agrémenter le dossier technique. Ces études peuvent être également réalisées dans le cadre du renouvellement du marquage CE sous le règlement 2017/745.

Les études observationnelles sont des études de vie réelle, c'est-à-dire qu'un groupe est observé sans intervention supplémentaire. Ces données ne sont pas collectées dans un cadre expérimental mais générées lors de la pratique courante.

## **V. Mise en place d'une investigation clinique en médecine esthétique**

### **A. Sélection des centres**

En médecine esthétique, le geste du médecin lors de l'injection exerce une grande influence sur la performance clinique du dispositif. C'est pourquoi, lors de la sélection des centres investigateurs, il est important de s'assurer que celui-ci présente une expérience significative dans la pratique de la médecine esthétique, dans l'utilisation du dispositif étudié ou d'un dispositif similaire.

Comme détaillé ci-dessus, le médecin doit dorénavant présenter une expérience significative en recherche clinique et présenter un certificat de formation aux BPC. Pour le moment il n'existe pas de certificat spécifique aux DMs ainsi les médecins peuvent présenter un certificat aux « International Conference on Harmonisation » (ICH)-GCP applicable pour les médicaments. C'est ensuite à la responsabilité du promoteur de s'assurer que le centre est formé aux spécificités de la réglementation des DMs pour s'assurer d'être conforme à la norme ISO 14155. Étant donné que cet aspect est nouveau depuis la mise en application du nouveau règlement, le promoteur peut être amené à accompagner les centres et à les aider à se former.

De plus, la volonté du centre investigateur et sa capacité à réaliser l'investigation clinique sont également évaluées. Il est important de s'assurer que le centre dispose de moyens humains et matériels nécessaires à l'étude. Par exemple, pour la réalisation d'une investigation clinique en médecine esthétique, selon le protocole, le médecin injecteur et le médecin évaluateur peuvent être différents. Dans ce cas, il est nécessaire que le cabinet ou l'institution dispose de ressources suffisantes. Il faut ainsi prévoir un médecin remplaçant.

Puis, une liste de centres pressentis pour l'étude est constituée. Ils sont ensuite contactés par le promoteur. Après signature d'un accord de confidentialité, un questionnaire de faisabilité est envoyé à l'investigateur principal présumé. Il permet au promoteur de comprendre la capacité du médecin à réaliser l'investigation clinique et sa volonté à participer à l'étude. Les questionnaires peuvent présenter des questions portant sur différents axes : comme sur le profil patient consultant auprès du cabinet, la capacité de recrutement du centre ainsi que l'expérience des investigateurs en

recherche clinique et leur certification. Enfin, en fonction des réponses à ce questionnaire, les centres sont ensuite contactés pour une visite de sélection. Lors de cette visite, l'objectif est de comprendre comment le patient est pris en charge dans le centre et de confirmer avec l'investigateur son intérêt à participer à l'étude.

## **B. Soumission réglementaire (63)**

Pour les investigations cliniques portant sur un DM de classe IIb implantable ou de classe III, un avis favorable d'un CPP et l'autorisation de l'ANSM sont nécessaires en France pour débiter l'étude. Pour les DMs marqués CE, utilisés dans leur indication, seul l'avis favorable d'un CPP est requis. Lorsque la plateforme EUDAMED sera opérationnelle, une demande unique pour tous les pays européens sera requise. En attendant, la demande d'investigation se fait auprès des autorités compétentes nationales.

## **VI. Les investigations cliniques évaluant un produit de comblement utilisé dans le cadre de la médecine esthétique**

Les investigations cliniques sont réalisées dans le cadre du règlement 2017/745 et ont pour objectif d'évaluer la performance clinique, la sécurité et l'innocuité du DM. Plusieurs designs sont possibles, il dépend de l'objectif principal et des critères de jugement. Ci-dessous les particularités de la médecine esthétique sont présentées.

### **A. Design(s) des investigations cliniques en médecine esthétique(70)**

Pour tous les DMs, le terme « plan d'investigation clinique » remplace le terme « protocole » utilisé pour les médicaments. Selon la norme, le PIC est un document établissant les justifications, les objectifs, la conception, l'analyse proposée, la méthodologie, la surveillance, la conduite et la conservation des enregistrements de l'investigation clinique (71).

C'est dans celui-ci que le design de l'investigation clinique est défini. Afin de choisir un design adapté, il est important de bien comprendre la finalité de la recherche. Elle peut être par exemple, l'obtention du marquage CE ou le suivi de la sécurité et de la performance post marquage CE ou une publication. Ci-après les

différents designs en médecine esthétique en fonction de la finalité et de la phase d'investigation :

### **1. Design des investigations interventionnelles de faisabilité (72,73) :**

Ce sont des investigations prospectives sur des petits échantillons et en double voir triple aveugle (pour le sujet, le médecin injecteur et le médecin évaluateur). Elles permettent d'obtenir des informations sur les profils de sécurité et d'efficacité et de déterminer la dose optimale. Elles peuvent inclure un placebo comme comparateur. L'évaluation de la sécurité semble être le premier objectif et pour cela les injections peuvent être réalisées dans des zones autres que le visage comme le bras ou les fesses. Il peut y avoir plusieurs cohortes dont l'objectif est différent. Par exemple, la première est pour déterminer le profil de sécurité et la dose optimale, la deuxième permet de confirmer la dose dans la zone cible. La décision de passer à la prochaine dose ou à la prochaine étape est basée sur l'analyse des données. Ces investigations sont peu nombreuses en médecine esthétique car elles ne sont pratiquées que pour des nouvelles molécules.

### **2. Design des investigations interventionnelles pivots (74–79):**

Ce sont des investigations multicentriques prospectives randomisées et comparatives versus sans traitement, placebo ou un produit de comblement de référence et similaire. Elles permettent d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la durée du bénéfice clinique. Elles sont constituées de deux bras recevant soit le traitement à l'étude soit le placebo ou le traitement comparateur. L'évaluation est souvent en aveugle pour diminuer les biais de jugement.

A propos des placebos utilisés dans ce type d'étude. Ce sont des substances inertes qui n'ont pas d'effet thérapeutique spécifique sur la zone d'intérêt. Ces placebos peuvent être constitués de différents matériaux ou formulations, en fonction du type de produit de comblement étudié. Sont utilisés :

- Les solutions salines : fréquemment utilisées, elles sont similaires en apparence à certains produits de comblement liquides, mais n'ont pas d'effet de remplissage ou de rajeunissement cutané. Elles permettent de réaliser une

procédure d'injection identique à celle du produit actif sans fournir les effets thérapeutiques souhaités.

- Gel inerte : semblable au produit de comblement étudié, mais sans principe actif, il permet de maintenir le caractère aveugle de l'étude, car les patients et les évaluateurs ne peuvent pas distinguer le produit actif du placebo en se basant uniquement sur l'apparence.
- Acide hyaluronique sans réticulation : il n'a pas la même capacité de maintenir le volume et la structure. Cela permet de simuler l'injection sans produire l'effet volumateur désiré.

L'utilisation d'un placebo est cruciale pour évaluer l'efficacité réelle du produit de comblement étudié, en minimisant les biais potentiels et en permettant des comparaisons objectives entre le groupe traité et le groupe témoin (placebo). Il convient de noter que l'utilisation de placebos doit être éthique et justifiée, et les participants à l'essai doivent être informés du fait qu'ils peuvent recevoir le placebo plutôt que le traitement actif.

Dans ce type d'étude c'est l'efficacité qui est évaluée. Elle se réfère à la capacité d'un produit ou d'un traitement à produire les résultats escomptés ou attendus dans des conditions contrôlées et idéales. Cela signifie que le produit doit démontrer son efficacité lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions du fabricant ou aux protocoles d'utilisation.

### **3. Design des investigations interventionnelles post marketing(80–83)**

Ces études sont souvent prospectives mono ou multicentriques et non comparatives. Ces études permettent de recueillir des données cliniques dans des conditions proches de la vie réelle afin de réévaluer le profil de sécurité du dispositif. Elles comportent ainsi souvent un seul bras recevant le dispositif dans l'indication pour laquelle il est destiné. L'évaluation est donc réalisée en ouvert. La performance est évaluée. Elle se réfère à la capacité d'un produit ou d'un traitement à produire des résultats réels et mesurables dans des conditions de vraie vie. Cela signifie que la performance prend en compte la façon dont le produit fonctionne dans des situations cliniques réelles, en tenant compte des facteurs variables tels que l'expérience du

praticien, les caractéristiques uniques du patient, les conditions environnementales etc.

Cependant pour le renouvellement du marquage CE sous le MDR pour des produits de comblement disposant d'un marquage CE sous la directive, les fabricants doivent apporter des preuves cliniques plus poussées. Ainsi sont réalisées, des études contrôlées, randomisées en double aveugle. Dans ce type d'essai, les patients sont répartis de manière aléatoire en deux groupes : un groupe recevant le traitement esthétique à l'étude et un groupe recevant un placebo ou un traitement de contrôle. Les évaluations sont réalisées en aveugle, c'est-à-dire que ni les patients ni les évaluateurs ne connaissent le traitement administré. Ce design permet de comparer l'efficacité du traitement esthétique avec celle du placebo ou du traitement standard en éliminant les biais potentiels comme la subjectivité du suivi, l'évaluation des critères de jugements, et permettent une évaluation objective des résultats.

Pour chaque type d'investigation, l'objectif et la méthodologie sont différents. Néanmoins des similitudes existent. En effet, dans le cadre d'une investigation clinique en médecine esthétique, un médecin investigateur est désigné par le promoteur. Celui-ci doit justifier une expérience appropriée dans l'injection de produit de comblement et en recherche clinique. Enfin l'investigateur peut désigner et déléguer des tâches à d'autres médecins présentant les mêmes caractéristiques. Les médecins investigateurs sont responsables de l'évaluation de la performance clinique ainsi que de l'évaluation de la sécurité. Cette dernière sera présentée dans une prochaine sous-partie. Ils peuvent être :

- Investigateur Injecteur ou ;
- Investigateur Évaluateur ou ;
- Investigateur Injecteur et Évaluateur ;

Lors des phases de faisabilité et pivot, les investigateurs injecteurs et évaluateurs sont souvent différents. Cela permet une évaluation à l'aveugle et une diminution du risque de biais de jugement.

Concernant le mode opératoire et la fréquence des visites, souvent, les injections sont réalisées le jour de l'inclusion du sujet. Le mode opératoire est décrit dans le PIC. Une injection retouche peut être réalisée quelques jours ou semaines après, selon

l'avis de l'investigateur et la volonté du sujet. Des visites de suivi sont ensuite réalisées à fréquence régulière après l'injection pendant une durée estimée suffisante afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du dispositif au cours de sa durée de vie en se basant sur des critères de jugement décrits ci-dessous.

## **B. Objectifs/Critères de jugement (69)**

Selon le règlement, « les critères d'évaluation de l'investigation clinique portent sur la destination, les bénéfices cliniques, les performances et la sécurité du dispositif. Ils sont déterminés et évalués au moyen de méthodes scientifiquement valides. Le critère d'évaluation primaire est adapté au dispositif et pertinent sur le plan clinique ». Un critère de jugement principal et des critères de jugements secondaires sont définis.

### **1. Le critère de jugement principale**

Le critère de jugement principal est unique et est associé à la performance clinique ou à la sécurité du dispositif. Parfois, un critère est présenté pour chacun de ces éléments.

Concernant la performance clinique, ce critère permet de mettre en évidence l'efficacité du produit de comblement. Il doit être cliniquement pertinent, objectif et doit permettre d'évaluer tout changement de la zone traitée avant et après injection de manière stable et reproductible. Il se base notamment sur des échelles d'évaluation validées. Elles évaluent un critère spécifique en lien avec l'indication visée dans la zone traitée comme les rides statiques ou dynamiques ou le relâchement cutané. Ces échelles sont utilisées pour évaluer la sécurité et la performance du dispositif. Ci-dessous des exemples d'évaluation de l'efficacité :

- Amélioration du volume : L'augmentation du volume dans les zones ciblées est l'un des principaux objectifs des produits de comblement. L'efficacité du produit est évaluée en mesurant le gain de volume dans cette zone.
- Correction des rides et ridules : Si le produit est destiné à traiter les rides et les ridules, son efficacité est évaluée en mesurant l'amélioration de leur apparence après le traitement.

- Correction des asymétries : Certains produits de comblement sont utilisés pour corriger les asymétries du visage. L'évaluation clinique consiste à déterminer si le produit a réussi à restaurer l'harmonie du visage.

Un critère de jugement est également basé sur la sécurité avec la déclaration d'évènements indésirables. Certains sont dits d'intérêt tel que l'inflammation, les ecchymoses, les rougeurs ou les infections ainsi que les granulomes ou nodules qui pourraient survenir à la suite de l'injection du produit de comblement.

## **2. Les critères de jugement secondaires**

Les critères de jugement secondaires, permettant d'évaluer d'autres hypothèses. En médecine esthétique, ils peuvent reposer sur des évaluations plus subjectives de l'investigateur et des sujets. Des précisions sur l'amélioration du score utilisée en critère principal peuvent être données et des analyses qualitatives de la peau peuvent également être faites. Ci-dessous des exemples de critères de jugement secondaires :

- Durabilité : La durabilité du produit de comblement fait référence à la durée pendant laquelle ses effets se maintiennent. Les produits de comblement peuvent avoir des durées d'efficacité variables, allant de plusieurs mois à quelques années. L'évaluation de la durabilité est importante pour aider les patients à comprendre à quel point les résultats seront durables. Cela nécessite ainsi un suivi à long terme.
- Tolérance et confort : La tolérance du patient au produit de comblement est évaluée en mesurant son niveau de confort lors de l'injection et dans les jours suivants.
- La douleur : L'injection des produits de comblement peut être douloureuse. Elle dépend en outre de la viscosité et de la température du produit.
- L'aspect naturel : L'aspect naturel des résultats est un critère important pour les patients. Le produit de comblement doit être évalué en fonction de sa capacité à offrir un résultat esthétique qui paraît naturel et harmonieux avec les caractéristiques du patient.
- Évaluation de la satisfaction des patients : Les patients peuvent être interrogés sur leur niveau de satisfaction à l'égard du produit de comblement et de ses

résultats. Leur retour d'information est crucial pour comprendre l'efficacité réelle du produit.

### **3. Particularités de la médecine esthétique**

Les définitions de la beauté et de la qualité de la peau sont subjectives. Elle est également culturellement influencée et se réfère à une perception esthétique d'une personne qui est considérée comme agréable et attrayante et en accord avec les normes esthétiques. Ainsi par sa dimension culturelle, la définition de la beauté est active, variant au cours du temps. La médecine esthétique est ainsi une science changeante et dépendante des cultures. Ainsi par l'absence de définition claire il est compliqué de déterminer des indicateurs cliniques et des outils d'évaluations objectifs et adaptés à l'évaluation de la performance clinique de ces DMs. En effet, l'amélioration de la qualité de la peau et de l'apparence physique sont les motivations principales des personnes réalisant la médecine esthétique et c'est principalement sur ces critères que se base l'évaluation clinique des dispositifs. Leur évaluation est ainsi complexe.

De plus, les patients ont des attentes par rapport à leur apparence et le bénéfice clinique des produits de comblement doit y répondre. Ainsi, dans le cadre d'une investigation clinique, le médecin injecteur qui est le médecin réalisant l'acte de l'injection doit comprendre les attentes du patient et dans un même temps respecter le mode opératoire défini dans le PIC. Ceci est un réel enjeu.

Son appréciation est également prise en considération pour l'évaluation mais est subjective. C'est pourquoi des critères d'évaluation additionnels et objectifs sont également nécessaires. Pour autant, il n'existe pas de méthodologie de référence pour l'évaluation de la performance clinique des produits de comblement. Les éléments décrits ci-dessous sont des outils utilisés en totalité ou en partie.

Enfin, les caractéristiques et le type de la peau sont également à prendre en considération dans l'évaluation car le bénéfice clinique peut en dépendre. En effet, l'échelle de Fitzpatrick est utilisée en médecine esthétique. Elle catégorise la peau de type I à VI de peau très pâle à peau très foncée ou noire. Ces caractéristiques sont importantes à prendre en compte car des évaluations intermédiaires peuvent être réalisées en fonction du type de peau et permettent de conclure sur un bénéfice

clinique quelle que soit la catégorie. Par exemple, une peau de type I, contrairement à un type VI, est très sensible au soleil et brûle systématiquement créant des oxydants libres. (84) Cette caractéristique est souvent évaluée par l'investigateur au début d'une investigation clinique.

### **C. Les principaux critères d'inclusions et d'exclusions**

Dans le PIC, des critères d'inclusion et d'exclusion sont détaillés et définissent les caractéristiques des personnes pouvant être incluses dans une étude. En médecine esthétique, les personnes participants à une investigation clinique sont dites volontaires à l'étude et sont dites personnes « saines », sans pathologie. Ces personnes doivent signer un consentement. Ci-dessous quelques exemples de critères pouvant être utilisés :

- Âge : il faut que les volontaires soient majeurs pour les investigations à visée esthétique ;
- Le type de peau : selon par exemple l'échelle de Fitzpatrick ;
- Type du problème esthétique étudié et sévérité : par exemple, rides, rides profondes, perte de volume qui correspondent à l'indication du traitement et/ou objectif de l'étude ;
- L'absence d'affections cutanées transitoires ou chroniques dans la zone ciblée pouvant altérer l'analyse, par exemple une cicatrice ;
- Ne pas avoir réalisé d'injection de produit de comblement dans la zone traitée pendant une période plus ou moins longue en fonction du dispositif utilisé ;
- Ne pas avoir réalisé de chirurgie plastique dans la zone ciblée ;
- Le respect des contre-indications décrites, dans le dossier technique ou dans la littérature par rapport aux composants du produit ou de la notice si le produit est déjà commercialisé ;
- Un test de grossesse négatif ;
- L'absence d'allergie sévère aux composants ;

L'ensemble des éléments présentés ci-dessus aident les fabricants, les médecins et les autorités à évaluer les performances des produits de comblement en médecine esthétique et à prendre des décisions éclairées concernant leur utilisation en toute sécurité.

## **VII. Évaluation de la performance clinique des produits de comblements**

### **A. Définition de la performance clinique**

La performance clinique d'un DM est définie dans le règlement comme étant « la capacité d'un dispositif, du fait de tout effet médical direct ou indirect résultant de ses caractéristiques techniques ou de fonctionnement, y compris en matière de diagnostic, à atteindre sa destination comme indiqué par le fabricant, et à produire de ce fait un bénéfice clinique pour les patients, lorsqu'il est utilisé comme prévu par le fabricant ». (61)

Ainsi pour un produit de comblement, sa performance clinique est sa capacité à combler une dépression cutanée dans une zone ciblée. En effet comme expliqué ci-dessus, en fonction de la composition du produit de comblement et de sa viscoélasticité, la zone visée sur le visage sera différente et ainsi son indication différente.

La particularité en médecine esthétique est que le bénéfice clinique d'une injection peut dépendre de nombreux facteurs comme :

- L'attente du volontaire vis-à-vis du résultat
- L'attente de l'investigateur vis-à-vis du résultat
- La dextérité du médecin injecteur qui peut exercer une grande influence sur le bénéfice apporté. (C'est pourquoi ils doivent être formés sur le mode opératoire et bien connaître le dispositif testé.)
- La qualité de vie du patient après l'injection, car comme expliqué précédemment, des facteurs favorisant la formation de radicaux libres comme le tabac, l'exposition aux UVs peuvent influencer sur l'effet bénéfique du dispositif.

### **B. Méthode d'évaluation et outils utilisés**

La considération de l'ensemble de ces facteurs lors de l'évaluation de la performance clinique est importante afin de permettre une évaluation juste et objective du dispositif. Pour cela, les évaluations peuvent être considérées :

- Une évaluation par l'investigateur

- Une évaluation par le volontaire
- Une évaluation objective de la qualité de la peau

Ci-après les différentes méthodes d'évaluation et outils utilisés pour obtenir une évaluation de la performance clinique en comprenant ces trois axes. Une évaluation de la sécurité est également réalisée au cours de l'investigation et sera détaillée dans une prochaine partie. (6)

## **1. Évaluation par l'investigateur**

L'évaluation par l'investigateur correspond à l'évaluation clinique. L'efficacité du produit de comblement sera évaluée localement au niveau de la zone traitée et globalement en prenant en compte l'ensemble du visage.

- **Évaluation au niveau de la zone traitée**

Le médecin investigateur évalue dans un premier temps l'efficacité du produit de comblement dans la zone traitée à l'aide d'une échelle d'évaluation. Il associe un score qui est corrélé à la gravité du déficit cutané et à la profondeur de la ride. Ce score est souvent le critère de jugement principal. Pour cela, des échelles standardisées et validées ont été développées afin de faciliter une évaluation uniforme par tous les médecins intervenant au sein de l'étude. Ces échelles sont dites « Clinician-Reported Outcome » (ClinRO), c'est-à-dire qu'un professionnel de santé qualifié juge cliniquement des signes ou des manifestations observables associées à une affection (85).

Ces échelles sont développées au niveau international, elles peuvent être publiques ou développées par le laboratoire lui-même. Dans ce cas, ces échelles sont soumises aux droits d'auteurs et ne peuvent être utilisées sans accord par le/les auteurs. Pour que le résultat de ces échelles soit significatif il faut qu'elles permettent une comparaison et une évaluation objective et reproductible de la zone traitée avant et après traitement (86). Pour comprendre comment ces échelles sont développées, voici un exemple du développement et de la validation d'une échelle permettant l'évaluation des lignes frontales horizontales statiques (87).

**Etape 1 :**

Dans un premier temps, un groupe d'experts en dermatologie et chirurgie plastique (interne et externe au laboratoire) s'est réuni. L'échelle a été développée à partir d'un pool d'images de sujets, hommes et femmes avec des types de peau Fitzpatrick de I à VI. La zone d'évaluation a ensuite été définie puis les experts ont développé une échelle à 5 niveaux avec pour chacun une description ainsi qu'un guide d'évaluation.

### **Etape 2 :**

Puis à partir d'une image, un graphiste a transformé la zone anatomique d'intérêt pour fournir une image de base correspondant à chacun des niveaux de 0 à 4. Afin de déterminer s'il existe une différence significative entre les grades, des paires d'images ont été sélectionnées pour représenter divers degrés de gravité, pouvant aller d'aucune différence à une différence de 4 points. Les experts devaient répondre par « oui » ou « non » s'il y avait une différence cliniquement significative pour chacune des paires. Puis, toutes les images ont été mélangées et les experts devaient leur attribuer un score. Les réponses ont été analysées par des développeurs d'échelles externes.

### **Etape 3 :**

Enfin l'échelle a été validée à la suite d'une étude de validation sur des sujets vivants par 8 médecins au cours de 2 séances : 1 évaluation directe et 1 évaluation sur photo 2D. La corrélation intra-évaluateur et inter-évaluateur a été analysée.

### **Etape 4 :**

Une fois validée, l'échelle peut être utilisée par des investigateurs lors d'investigations cliniques. Ces échelles peuvent être utilisées pour l'évaluation chiffrée de la texture cutanée, pour mesurer la sévérité d'un déficit cutané ou la profondeur d'une ride. Chaque échelle doit être validée dans une étude spécifique comme expliqué ci-dessus. Elles permettent d'avoir un résultat stable, cohérent et reproductible. Elles ont été développées pour fournir une méthode objective d'évaluation des rides afin de faciliter les comparaisons entre les patients, les différents produits de comblement et les études cliniques. Elles sont utilisées dans le cadre

d'investigation clinique car elles permettent de détecter des changements après les injections de manière objective et reproductible.

L'échelle d'évaluation "Wrinkle Severity Rating Scale (WSRS)" est utilisée dans le cadre d'investigation clinique (88). Cette échelle permet d'évaluer la sévérité des rides et des plis cutanés. Ci-dessous un exemple avec le sillon nasogénien en attribuant un score numérique selon la profondeur du sillon et son étendue. Le score varie de 1 (absence de ride) à 5 (ride très profonde et étendue).



Figure 4: Exemple d'échelle WSRS du sillon nasogénien (88)

- **Évaluation globale du visage**

D'autres échelles sont utilisées comme « Physician Global Aesthetic Improvement Scale » (pGAIS), le plus souvent pour évaluer les critères d'évaluations secondaires. L'échelle pGAIS a été développée à des fins d'investigation clinique en 2003. Elle permet d'évaluer l'amélioration esthétique globale de l'apparence après un traitement esthétique, y compris les traitements de comblement. Cette échelle permet d'évaluer de manière subjective le niveau de satisfaction et d'amélioration de l'apparence du patient après l'injection d'un produit de comblement selon le médecin évaluateur.

Le GAIS est généralement constitué de plusieurs catégories, tel que :

- 1: Très satisfaisant : L'évaluateur est extrêmement satisfait du résultat et perçoit une amélioration significative de l'apparence.
- 2: Satisfaisant : L'évaluateur est satisfait du résultat et perçoit une amélioration appréciable de l'apparence.
- 3: Modérément satisfaisant : L'évaluateur est modérément satisfait du résultat, mais n'observe qu'une amélioration mineure de l'apparence.
- 4: Pas de changement : L'évaluateur ne perçoit aucune amélioration de l'apparence après le traitement.
- 5: Défavorable: L'évaluateur est mécontent du résultat et considère son apparence comme moins bonne après le traitement.

Les praticiens peuvent ainsi évaluer le patient selon cette échelle avant le traitement (GAIS de départ) et après le traitement (GAIS final) pour déterminer le niveau de satisfaction globale et d'amélioration esthétique. Il est important de noter que le GAIS est une échelle subjective basée sur l'opinion de l'investigateur, et il ne mesure pas de manière précise des paramètres objectifs tels que les mesures anatomiques ou les changements structurels. Cependant, il est un outil utile pour évaluer l'impact esthétique global après un traitement de comblement ou tout autre traitement esthétique.

Afin de permettre un suivi à long terme, ces questionnaires sont remplis régulièrement et pendant une période donnée afin de détecter tout changement et d'évaluer la performance clinique du dispositif au cours du temps.

## **2. Évaluation par le volontaire**

Les personnes se prêtant à la recherche en médecine esthétique sont dites "sujets" ou "volontaires" car la médecine esthétique ne traite pas de pathologie. La médecine esthétique est un acte visant à améliorer l'apparence physique d'une personne ainsi qu'à diminuer ou retarder les effets du vieillissement. La médecine esthétique est pratiquée à la suite d'une demande d'une personne qui a des attentes par rapport aux résultats esthétiques. Ainsi il est important, dans l'évaluation de la performance clinique, de prendre en considération son jugement (89). Pour cela, des questionnaires sont également utilisés. Ils font partie de la catégorie « Patient Reported outcome Measures» (PROMs) (85). Cette fois ci les mesures permettent l'évaluation

de l'efficacité d'un traitement du point de vue du patient. Il s'agit d'une autoévaluation sans modification et interprétation de la réponse par l'investigateur ou toute autre personne. Afin d'évaluer la performance d'un produit de comblement, les sujets complètent des questionnaires à chaque visite. Afin d'éviter toute influence, les questionnaires sont remplis en premier avant l'évaluation par l'investigateur. Les résultats de ces échelles sont majoritairement utilisés comme critères de jugement secondaires.

Ci-dessous quelques exemples de PROMs, ils peuvent couvrir différents aspects et permettre une évaluation multidimensionnelle :

- **Évaluation de l'apparence esthétique globale (GAIS) par le sujet**

Ces questionnaires sont une évaluation de l'amélioration de l'apparence physique globale perçue par le sujet. Le questionnaire Subject Global Aesthetic Improvement Score (sGAIS) est utilisé lors des investigations cliniques. Similaire au pGAIS, il est caractérisé par cinq niveaux allant de très satisfait à très insatisfait et le sujet évalue son niveau de satisfaction et l'amélioration esthétique globale de son visage à la suite de l'intervention.

- **Questionnaires de satisfaction du traitement (FACE-Q Satisfaction)(90)**

Des questionnaires ont été conçus pour recueillir les réponses des sujets quant à leur niveau de satisfaction l'étude à l'égard de la zone ciblée par le traitement tel que les FACE-Q satisfaction (58). Ces échelles sont de cinq niveaux allant de très insatisfait à très satisfait. Ils ont été développés par le Groupe de recherche en chirurgie plastique de l'Université McMaster en collaboration avec l'International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM).

Ils permettent d'évaluer l'impact des interventions esthétiques sur la qualité de vie et le bien-être général du patient en mettant l'accent sur les résultats qui sont importants pour les patients eux-mêmes. Ces échelles sont adaptées pour mesurer l'efficacité et la sécurité des traitements esthétiques du visage au cours d'une étude clinique. Le module FACE-Q comprend 34 échelles fonctionnant de manière indépendante. Elles peuvent mesurer la satisfaction globale de l'apparence du visage, la satisfaction de zones spécifiques du visage ou de la zone traitée comme le nez, les

lèvres et la peau, la satisfaction des rides, des plis et des volumes ainsi qu'évaluer la qualité de vie comme l'impact du traitement et la satisfaction du résultat.

Les questionnaires peuvent être adaptés en fonction des besoins spécifiques de chaque étude ou traitement. Ainsi au cours d'une investigation clinique le promoteur peut choisir les échelles pertinentes à sa situation.

- **Âge perçu**

Enfin, lorsqu'un DM est développé avec comme bénéfice clinique de réduire les marques liées au vieillissement, ce questionnaire est très utilisé dans ce type d'étude. L'âge perçu est demandé avant l'injection puis après, plus ou moins régulièrement. Tout changement de l'âge perçu est également un indicateur à prendre en compte.

### **3. Évaluation objective de la qualité de la peau**

Après les évaluations par l'investigateur et le sujet qui peuvent être subjectives, des mesures objectives peuvent être proposées. Les analyses peuvent comprendre une analyse des propriétés biomécaniques, de l'hydratation ainsi que de la topographie statique et dynamique de la peau.

- **Analyse des propriétés biomécaniques (91)**

Lors des investigations cliniques, une sonde cutomètre peut être utilisée afin de mesurer la fermeté et l'élasticité de la peau en mesurant les propriétés biomécaniques des couches supérieures de l'épiderme (3,60). Le médecin applique une pression négative par aspiration, ce qui déforme la peau. Après un temps défini, la peau est relâchée à l'intérieur de la sonde. Ainsi la fermeté est évaluée par la résistance de la peau face à la pression négative et son élasticité par sa capacité à retourner dans sa position d'origine.

- **Analyse des propriétés hydriques de la peau**

Des cornéomètres mesurent l'hydratation de la couche cornée à la surface de la peau en mesurant la capacitance diélectrique. La couche cornée est caractérisée par une couche cornée di-électrique qui peut varier avec la quantité d'eau contenue dans le tissu sous cutané. La valeur est directement proportionnelle au niveau d'hydratation

de la peau. Cette analyse est souvent faite pour les dispositifs ayant un composant favorisant le renouvellement de l'acide hyaluronique et ainsi l'hydratation de la peau.

- **Analyse de la topographie statique et dynamique**

Enfin des mesures de la topographie ou de la morphologie peuvent également être faites. L'analyse de la topographie statique est une analyse des expressions faciales au repos. Elle comprend une mesure de la texture cutanée comme la rugosité et la sévérité des rides statiques. Une peau rugueuse et avec des rides est signe de vieillissement contrairement à une peau lisse qui peut être considérée comme une peau plus jeune. Pour cela, des images 2D sont analysées par des algorithmes qui sont automatisés et qui attribuent une valeur pour chacune des caractéristiques. Celle-ci dépend de l'échelle utilisée et de la zone traitée. Une valeur élevée indique une zone à grande rugosité ou comportant des rides profondes. La pigmentation peut également être analysée.

Les mesures de la topographie dynamique correspondent à une analyse des expressions faciales lorsque les muscles sont en tension. Par exemple, lors d'une investigation destinée à évaluer un dispositif ciblant les lèvres, le sujet peut réaliser l'expression faciale « du baiser ». Cette fois-ci les images sont analysées en 3D et sont également analysées par des algorithmes automatisés. Cela permet d'analyser le volume, les tensions cutanées et la capacité de la peau à se déformer. Ces analyses sont très pratiquées lorsque des zones mobiles sont ciblées (comme la zone périorale), zone qui sont sujettes à la perte de volume et l'apparition de ridules. L'ensemble de ces mesures sont réalisées avant et après injection et cela pendant toute la durée de l'étude.

L'ensemble des éléments cités ci-dessus sont utilisés dans le cadre des investigations cliniques afin d'évaluer les bénéfices cliniques. A ce jour il n'existe pas de méthodologie standard permettant d'évaluer un DM en médecine esthétique. Néanmoins le règlement européen 2017/745 exige que l'obtention du marquage CE faisant office d'autorisation de mise sur le marché européen dépende d'une analyse poussée du dossier technique. Ainsi la performance clinique doit être démontrée en se basant sur des résultats fondés, objectifs et multidimensionnels.

## **VIII. Évaluation de la sécurité d'un produit de comblement au cours d'une investigation clinique**

Pour rappel, le règlement européen 2017/745 établit des exigences spécifiques concernant la sécurité et les risques associés aux dispositifs médicaux de classe III. Les fabricants doivent effectuer une évaluation approfondie de la sécurité du DM par la réalisation d'essais cliniques, d'analyses post-commercialisation ainsi que par une évaluation complète des risques associés à l'utilisation du DM. Les produits de comblements sont des DM de classe III et sont donc considérés comme appartenant à la classe de risque la plus élevée et étant ainsi soumis aux exigences réglementaires les plus strictes en matière de sécurité, au même niveau qu'un stent cardiaque.

### **A. Les risques associés aux produits de comblement(92)**

Les produits de comblement présentent des risques tels que :

- Réaction allergique : Certaines personnes peuvent développer une réaction allergique aux principes actifs et/ou excipients contenus dans les produits de comblement. Ils peuvent entraîner des symptômes tels que rougeurs, démangeaisons, enflures ou éruptions cutanées. Ces réactions sont plus courantes avec des produits de comblement à base de collagène.
- Ecchymoses et enflures : Après une injection de comblement, des ecchymoses et des enflures peuvent apparaître autour du site d'injection et disparaissent après quelques jours.
- Douleur lors de l'injection : celle-ci dépend du volume injecté ainsi que de la viscosité du produit.
- Infection au site d'injection : Elle peut nécessiter un traitement antibiotique
- Granulomes : ils peuvent se former dans certaines zones du visage après l'injection de produits de comblement. Ces granulomes sont une réaction inflammatoire du corps au produit et peuvent nécessiter un traitement supplémentaire pour les résorber.
- Asymétrie ou irrégularités : Il est possible que le résultat du traitement ne soit pas symétrique ou que des irrégularités apparaissent après l'injection de produit de comblement. Cela peut être corrigé par des ajustements ultérieurs ou des injections de rappel.

- Migration du produit : Le produit de comblement peut migrer de la zone d'injection vers une autre partie du visage, entraînant un aspect indésirable. Cela peut nécessiter des corrections supplémentaires. Cet événement était très fréquent avec des produits de comblement à base de silicone.
- Nécrose cutanée : Une mauvaise injection ou une occlusion vasculaire peut entraîner une nécrose de la peau dans la zone traitée, nécessitant une intervention médicale urgente.

Bien que rare, ces risques existent. La médecine esthétique vise des personnes saines sans pathologie initiale. Il est ainsi nécessaire de proposer un plan de gestion des risques approfondi afin de les minimiser.

## **B. Gestion des risques associés aux produits de comblement**

La gestion des risques est un processus systématique et continu qui vise à identifier, évaluer, contrôler et surveiller les risques potentiels dans l'objectif de minimiser les conséquences négatives des événements indésirables tout en maximisant les opportunités positives (*norme ISO 14971:2019*)(93).

Les risques associés aux produits de comblement sont souvent temporaires mais peuvent être influencés par des facteurs externes comme la nature du produit, la technique d'injection, le site d'injection ainsi que le nombre d'injections et également aux facteurs propres à l'individu comme la tolérance et les antécédents médicaux du sujet.

C'est pourquoi, les injections de comblement doivent être réalisées uniquement par des professionnels de santé qualifiés, tels que des médecins, des dermatologues ou des chirurgiens plastiques, qui ont une expérience et une formation appropriées en médecine esthétique. Il est formellement interdit de vendre ce type de dispositif au grand public.

Également afin de minimiser ces risques et notamment ceux à long terme comme les granulomes et la migration des produits, l'injection de produit de comblement non résorbable est interdite. De plus, les réactions allergiques aux produits de comblement à base de collagène étant connues, des tests allergiques

préliminaires sont effectués avant l'injection afin de détecter toute sensibilité ou réaction allergique potentielle au produit de comblement.

Afin d'éviter les risques d'infection, les professionnels doivent suivre des procédures d'hygiène et d'asepsie strictes.

Enfin, pour assurer une administration sûre et précise du produit de comblement, les fabricants ont développé des protocoles d'injection. Par exemple, l'entreprise Allergan Aesthetic a développé une technique de marquage, le "MD Codes™" avec une approche de traitement globale du visage qui met l'accent sur les zones clés à traiter avec des produits de comblement pour obtenir des résultats harmonieux et naturels (94,95). Dans le cadre du MD code, le visage est divisé en différentes zones anatomiques spécifiques, chacune correspondant à un code spécifique. Les codes sont basés sur une compréhension approfondie de l'anatomie faciale et des effets du vieillissement. Les injections de comblement sont effectuées dans ces zones stratégiques pour restaurer le volume, redonner du soutien aux tissus affaiblis et améliorer la symétrie du visage.

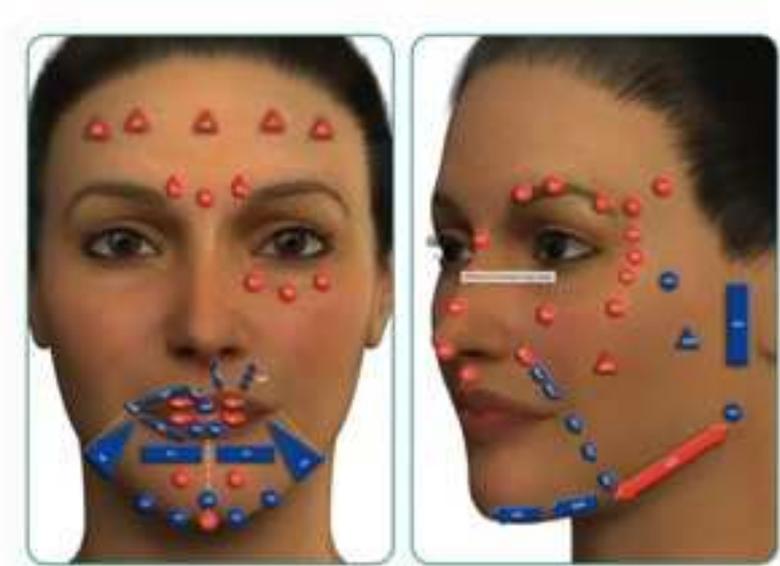


Figure 5: Technique de marquage pour injection d'acide hyaluronique "MD Codes™" (96)

L'ensemble de ces éléments sont mis en place pour diminuer les risques une fois le dispositif commercialisé mais également au cours des investigations cliniques.

### **C. Évaluation de la sécurité des produits de comblement dans les investigations cliniques**

Ainsi au cours d'une investigation clinique, la sécurité est évaluée. Ces dispositifs s'adressant à des sujets sains, doivent présenter une balance bénéfique/risque hautement favorable. C'est pourquoi un critère de jugement principal est associé à la sécurité. Il est associé au nombre et à la sévérité des événements indésirables (EI). Celui est défini comme étant « une manifestation nocive, toute maladie ou blessure non intentionnelle ou tout signe clinique malencontreux, y compris un résultat de laboratoire anormal, chez des participants, des utilisateurs ou d'autres personnes, dans le cadre d'une investigation clinique, lié ou non au DM faisant l'objet d'une investigation clinique ».

Pour cela, tout EI au cours de l'investigation doit être collecté, reporté et apparaître dans le rapport d'investigation clinique. Des EIs associés à l'action du dispositif et/ou du mode opératoire peuvent être attendus et sont ainsi décrits dans le PIC. D'autres EIs peuvent être graves et doivent être déclarés aux autorités.

Comme expliqué ci-dessus, les principaux risques associés aux produits injectables de comblement sont connus. Afin d'éviter des problèmes de tolérance, les critères d'exclusion sont stricts. Les risques connus lors de l'investigation sont considérés comme des EIs d'intérêt. Les plus courants sont la douleur, des érythèmes, les gonflements et œdèmes ainsi que les ecchymoses.

Ces événements caractérisent la tolérance locale du produit qui est évaluée au cours des investigations cliniques. Pour cela des méthodes de report par le sujet sont possibles. Il existe des formulaires où figurent tous les EIs d'intérêts avec une échelle allant de « aucun » à « sévère ». Cela permet au volontaire de grader la sévérité des événements. Ces journaux sont remplis par le sujet dès le premier jour de l'injection (J0) et cela pendant plusieurs semaines. Cela permet de déterminer la sévérité et la durée de l'évènement. (81)

De plus, la douleur lors de l'injection est un événement très courant et pouvant être évaluée lors de l'investigation. L'échelle numérique de la douleur peut être utilisée pour évaluer l'intensité de la douleur allant de 1 à 10. En parallèle, des données concernant le mode opératoire du médecin injecteur sont également collectées. Cela

permet de mieux comprendre les conditions dans lesquelles elle est la plus intense. Le type de canule ou d'aiguille utilisée, l'utilisation de crème anesthésiante ou de glace ainsi que la pratique de massages ou non après l'injection sont des éléments recueillis lors de l'investigation clinique car ils peuvent influencer les résultats. C'est ainsi important de les prendre en considération. Actuellement de nouveaux dispositifs sont disponibles sur le marché où le composant actif est couplé avec un anesthésiant local afin de diminuer la douleur.

Les évènements indésirables graves sont également définis dans le règlement 2017/745. Tout évènement dont le lien de causalité est avéré avec le DM faisant l'objet de l'investigation, le DM comparateur ou la procédure d'investigation qui le précède doit être déclaré aux autorités compétentes sans délai et au plus tard dans les 2 jours si l'évènement n'est pas connu et 7 jours s'il l'est. Les autres AE, ils doivent être recueillis au cours de l'investigation clinique par l'investigateur, être suivis, gradués et figurer dans le rapport clinique.

## **IX. Conclusion**

La peau est l'organe le plus grand de l'organisme qui assure une fonction de protection et est l'interface entre une personne et son environnement. Elle est constituée de différentes couches aux propriétés bien distinctes. Le vieillissement cutané est une conséquence de nombreux facteurs entraînant une détérioration des constituants de la peau et est responsable du relâchement cutané, de l'apparition de rides ainsi qu'une perte de volume et de fermeté. La peau participe à la construction de l'image de soi. Une diminution de sa qualité peut être associée à des complexes et à une diminution de confiance en soi. La population étant de plus en plus vieillissante, les produits de comblement sont en plein essor.

Ces produits sont destinés à combler les dépressions cutanées et à rester en place plusieurs mois, ils sont considérés comme un DM injectable de classe III. En parallèle de cet engouement pour la médecine esthétique, la réglementation applicable aux DMs a évolué et s'est renforcée. À la suite de la mise en application du règlement 2017/745 en mai 2021, les exigences concernant la mise sur le marché européen ont été complexifiées. Dorénavant, l'analyse critique de la littérature et les études d'équivalence ne sont plus suffisantes pour les DMs de classe III obligeant les

fabricants à réaliser des investigations cliniques plus poussées afin d'évaluer la performance clinique et la sécurité. La réglementation mise en place pousse les fabricants à aller plus loin dans l'évaluation de leur dispositif. Elle permet d'améliorer la qualité des investigations par la mise en application de lignes directrices comme les BPC. Cela apporte une plus grande rigueur ainsi qu'une plus grande crédibilité aux résultats obtenus.

En médecine esthétique, les sujets sont volontaires et sont ainsi acteurs des soins esthétiques c'est pourquoi l'évaluation de la performance clinique comprend trois dimensions : l'évaluation de l'investigateur, l'évaluation par le sujet et une évaluation objective de la qualité de la peau.

Les deux premières sont des évaluations subjectives propices aux biais de jugement. C'est pourquoi des échelles ont été développées afin de permettre une évaluation reproductible et cohérente de la zone ciblée et de l'apparence esthétique globale du visage. De plus, la satisfaction du volontaire est également un élément important à prendre en considération. Enfin les outils utilisés pour une évaluation objective sont des outils qui vont évaluer la qualité ainsi que l'aspect de la peau grâce à des logiciels poussés. En parallèle, la sécurité du dispositif est également évaluée et suivie par les médecins investigateurs. Ces résultats cliniques sont par la suite analysés et retranscrits dans un rapport. Ils permettent de déterminer la balance bénéfique/risque qui se doit favorable. Le rapport d'évaluation clinique fait partie intégrante du dossier technique permettant l'obtention du marquage CE et ainsi l'autorisation de la mise sur le marché européen dans l'indication étudiée.

Néanmoins, les définitions de la beauté et de la qualité de la peau ne sont pas claires. Il est difficile d'obtenir des descriptions cohérentes et objectives. C'est pourquoi lors de l'élaboration du PIC il est nécessaire de bien définir ces termes en apportant des caractéristiques évaluables et objectives portant sur des aspects visibles, mécaniques et topographiques. Par ces absences, il n'existe pas de méthodologie de référence concernant l'évaluation de la performance clinique en médecine esthétique et l'utilisation de l'ensemble de ces outils n'est pas obligatoire. C'est ainsi au bon vouloir du promoteur d'évaluer tous ces aspects. Ainsi chaque investigation clinique portant sur un produit de comblement est différente. De plus, la définition de la balance bénéfique/risque est difficile à poser. Par exemple, dans de

rare cas des produits de comblement peuvent engendrer des événements graves comme des réactions inflammatoires aiguës ou chroniques ou moins graves comme des maux de tête. Étant donné que le sujet est une personne volontaire apte à recevoir des soins esthétiques il est difficile d'établir la limite acceptable du risque par rapport au bénéfice clinique. C'est pourquoi la réglementation 2017/745 pousse les fabricants à assurer un suivi de la sécurité et à actualiser le rapport bénéfice/risque après la commercialisation.

## X. Bibliographie

Tous les liens internet ont été vérifiés le 21 août 2023.

1. Qu'est-ce que la médecine esthétique ? | AFME [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://www.afme.org/quest-ce-que-la-medecine-esthetique/>
2. Elsan [Internet]. [cité 18 août 2023]. Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/patients/chirurgie-plastique-reconstructrice-et-esthetique>
3. Règlement (CE) no 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques.
4. Gassia V, Grogard C, Michaud T. La consultation esthétique au sein de l'activité du dermatologue. Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]. 1 oct 2009 [cité 25 août 2022];136:S390-2. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963809725529>
5. Actualité - Injections d'acide hyaluronique à visée esthétique : seuls les médecins peuvent les réaliser - ANSM [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/injections-dacide-hyaluronique-a-visee-esthetique-seuls-les-medecins-peuvent-les-realiser>
6. Humphrey S, Manson Brown S, Cross SJ, Mehta R. Defining Skin Quality: Clinical Relevance, Terminology, and Assessment. Dermatol Surg [Internet]. juill 2021 [cité 25 août 2022];47(7):974-81. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8231670/>
7. Comblement par la graisse autologue - ScienceDirect [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0151963808702126#bib1>
8. Glicenstein J. Les premiers « fillers », vaseline et paraffine. Du miracle à la catastrophe. Ann Chir Plast Esthét [Internet]. 1 avr 2007 [cité 25 août 2022];52(2):157-61. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0294126006000549>
9. Glicenstein J. Chirurgie esthétique et histoire. Ann Chir Plast Esthét [Internet]. 1 nov 2003 [cité 25 août 2022];48(5):257-72. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0294126003000888>
10. Liu MH, Beynet DP, Gharavi NM. Overview of Deep Dermal Fillers. Facial Plast Surg [Internet]. juin 2019 [cité 25 août 2022];35(3):224-9. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1688843>
11. Premarket Approval (PMA) [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm?start\\_search=41&applicant=&tradename=&productcode=&pmanumber=P800022&supplementnumber=&advisorycommittee=&docketnumber=&supplementtype=&expeditedreview=&ivdproducts=off&combinationproducts=](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pma.cfm?start_search=41&applicant=&tradename=&productcode=&pmanumber=P800022&supplementnumber=&advisorycommittee=&docketnumber=&supplementtype=&expeditedreview=&ivdproducts=off&combinationproducts=)

12. Cockerham K, Hsu VJ. Collagen-based dermal fillers: past, present, future. *Facial Plast Surg FPS*. mai 2009;25(2):106-13.
13. FDA restylane [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf2/P020023b.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf2/P020023b.pdf)
14. Kapoor KM, Murthy R, Hart SLA, Cattin TA, Nola PF, Rossiter AP, et al. Factors influencing pre-injection aspiration for hyaluronic acid fillers: A systematic literature review and meta-analysis. *Dermatol Ther [Internet]*. 2021 [cité 25 août 2022];34(1):e14360. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dth.14360>
15. Vieillissement et santé [Internet]. [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
16. Global Hyaluronic Acid-based Dermal Fillers Market Report 2021: Market to Reach \$5.8 Billion by 2027 - Single Phase Segment to Account for \$3.3 Billion - ResearchAndMarkets.com [Internet]. 2021 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.businesswire.com/news/home/20210507005262/en/Global-Hyaluronic-Acid-based-Dermal-Fillers-Market-Report-2021-Market-to-Rreach-5.8-Billion-by-2027---Single-Phase-Segment-to-Account-for-3.3-Billion---ResearchAndMarkets.com>
17. Dermal Fillers for Facial Soft Tissue Augmentation | Journal of Oral Implantology [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://meridian.allenpress.com/joi/article/33/4/191/2127/Dermal-Fillers-for-Facial-Soft-Tissue-Augmentation>
18. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]*. oct 2009 [cité 25 août 2022];136:S247-51. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S015196380972527X>
19. Allergan [Internet]. [cité 25 août 2022]. Rides. Disponible sur: <https://www.allergan.fr/fr-fr/products/what-we-treat/medical-aesthetics/rides>
20. Moreci RS, Lechler T. Epidermal structure and differentiation. *Curr Biol [Internet]*. 24 févr 2020 [cité 20 août 2023];30(4):R144-9. Disponible sur: [https://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822\(20\)30004-X](https://www.cell.com/current-biology/abstract/S0960-9822(20)30004-X)
21. Bousquet O, Coulombe PA. Les kératines : un autre regard sur la biologie de la peau. *médecine/sciences [Internet]*. 1 janv 2002 [cité 25 août 2022];18(1):45-54. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2002/01/medsci2002181p45/medsci2002181p45.html>
22. Boisnic S, Branchet MC. Vieillissement cutané chronologique. *EMC - Dermatol-Cosmétologie [Internet]*. 1 nov 2005 [cité 25 août 2022];2(4):232-41. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762569605000193>
23. Prost-squarcioni C, Freitag S, Heller M, Boehm N. Histologie fonctionnelle du derme. *Ann Dermatol Vénéréologie [Internet]*. 1 janv 2008 [cité 25 août

- 2022];135(1, Part 3):5-20. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963808702060>
24. Skin collagen through the lifestages: importance for skin health and beauty. *Plast Aesthetic Res* [Internet]. 8 janv 2021 [cité 20 août 2023];8(0):2. Disponible sur: <https://parjournal.net/article/view/3863>
  25. Reilly DM, Lozano J. Skin collagen through the lifestages: importance for skin health and beauty. *Plast Aesthetic Res* [Internet]. 2021 [cité 18 août 2023];8:2. Disponible sur: <https://parjournal.net/article/view/3863>
  26. Kirkness MW, Lehmann K, Forde NR. Mechanics and structural stability of the collagen triple helix. *Curr Opin Chem Biol* [Internet]. 1 déc 2019 [cité 20 août 2023];53:98-105. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1367593119300122>
  27. Wahlsten A, Rüttsche D, Nanni M, Giampietro C, Biedermann T, Reichmann E, et al. Mechanical stimulation induces rapid fibroblast proliferation and accelerates the early maturation of human skin substitutes. *Biomaterials* [Internet]. 1 juin 2021 [cité 20 août 2023];273:120779. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961221001356>
  28. Honari G, Andersen R, Maibach HL. *Sensitive Skin Syndrome*. CRC Press; 2017. 233 p.
  29. Les injections de Botox ou toxine botulique en esthétique | AFME [Internet]. 2022 [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <https://www.afme.org/actes-me/visage-actes-me/toxine-botulique-et-rides/>
  30. Fisher GJ, Varani J, Voorhees JJ. Looking older: Fibroblast Collapse and Therapeutic Implications. *Arch Dermatol* [Internet]. mai 2008 [cité 25 août 2022];144(5):666-72. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2887041/>
  31. Barouki R. Stress oxydant et vieillissement. *médecine/sciences* [Internet]. mars 2006 [cité 25 août 2022];22(3):266-72. Disponible sur: <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2006223266>
  32. Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas* [Internet]. 29 mai 2000 [cité 18 août 2023];35(2):107-17. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512200000979>
  33. Guichenez P. Tabac et vieillissement cutané - Tobacco and skin aging. 2005;(4):7.
  34. Rorteau J, Chevalier FP, Fromy B, Lamartine J. Vieillissement et intégrité de la peau - De la biologie cutanée aux stratégies anti-âge. *médecine/sciences* [Internet]. 1 déc 2020 [cité 25 août 2022];36(12):1155-62. Disponible sur: <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2020/11/msc200311/msc200311.html>

35. Allergan [Internet]. [cité 25 août 2022]. THE ALLERGAN 360° AESTHETIC REPORT™. Disponible sur: <https://www.allergan.fr/fr-fr/news/news/the-allergan-360-aesthetic-report.aspx>
36. Alliez D. Injection de fillers ou produit de comblement [Internet]. Antoine Alliez, chirurgien esthétique à Ajaccio en Corse. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://dr-alliez.com/injection-de-fillers-ou-produit-de-comblement/>
37. Lift capabilities of hyaluronic acid fillers: Journal of Cosmetic and Laser Therapy: Vol 13, No 1 [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14764172.2011.552609>
38. Dahan S, Cogrel O, Pusel B, Mazer JM, Raimbault-Gérard C. Dermatologie esthétique. Elsevier Health Sciences; 2020. 391 p.
39. Skin Experts [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://asds.net>
40. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, et al. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol.* déc 2018;120(Pt B):1682-95.
41. Vari S, Minoretti P, Emanuele E. Human dermal fibroblast response to hyaluronic acid-based injectable dermal fillers: an in vitro study. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol* [Internet]. déc 2022 [cité 20 août 2023];39(6):1088-92. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9837592/>
42. Web A. Dr Eric ALLAMAGNY, ORL, Chirurgien cervico-facial, Médecine esthétique, Nancy (54) Metz (57) Lorraine France. [cité 25 août 2022]. Injection d'acide polylactique | Médecine esthétique. Disponible sur: <https://www.allamagny-orl-nancy.fr/acide-polylactique-sculptra-newfill-volumateur-comblement-nancy-metz.html>
43. @agence\_eanet. Qu'est-ce que l'Hydroxyapatite de Calcium ? [Internet]. Cabinet Médical Laser Paris 17. 2016 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cabinet-medical-laser-paris.fr/quest-ce-que-lhydroxyapatite-de-calcium/>
44. Surveillance du marché - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Surveillance-du-marche/\(offset\)/3](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Surveillance-du-marche/(offset)/3)
45. Principaux risques associés aux produits injectables de comblement des rides - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Principaux-risques-associes-aux-produits-injectables-de-comblement-des-rides/\(offset\)/5](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Produits-injectables-de-comblement-des-rides/Principaux-risques-associes-aux-produits-injectables-de-comblement-des-rides/(offset)/5)
46. Fallacara A, Manfredini S, Durini E, Vertuani S. Hyaluronic Acid Fillers in Soft Tissue Regeneration. *Facial Plast Surg FPS.* févr 2017;33(1):87-96.

47. Heitmiller K, Ring C, Saedi N. Rheologic properties of soft tissue fillers and implications for clinical use. *J Cosmet Dermatol.* janv 2021;20(1):28-34.
48. Revue Medicale Suisse [Internet]. [cité 25 août 2022]. Produits de comblement du visage : dispositifs médicaux ou médicaments ? Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-335/produits-de-comblement-du-visage-dispositifs-medicaux-ou-medicaments>
49. EUR-Lex - I14527 - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/FR/legal-content/summary/european-union-directives.html>
50. EUR-Lex - L:1993:169:TOC - EN - EUR-Lex [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=OJ%3AL%3A1993%3A169%3ATOC>
51. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 20 août 2023]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000045404922](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922)
52. ANNEX X Medical Device Directive - CLINICAL EVALUATION [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: [https://lexpacency.org/eu/31993L0042/ANX\\_X/](https://lexpacency.org/eu/31993L0042/ANX_X/)
53. LexUriServ.pdf [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:FR:PDF>
54. Loi n° 94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale (1).
55. Décret n°95-292 du 16 mars 1995 relatif aux dispositifs médicaux définis à l'article L. 665-3 du code de la santé publique et modifiant ce code (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 95-292 mars 16, 1995.
56. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
57. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (1). 2011-2012 déc 29, 2011.
58. La loi Jardé en 4 minutes – SoEpidemio [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://soepidemio.com/2020/01/22/la-loi-jarde-en-4-minutes/>
59. Règlementation relative aux dispositifs médicaux (DM) et aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV) - ANSM [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-relative-aux-dispositifs-medicaux-dm-et-aux-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv>
60. Oudjanepan S. GMED Medical Device Certification. 2022 [cité 25 août 2022]. Evaluation clinique des dispositifs médicaux - Résumé des caractéristiques de sécurité et des performances cliniques - Règlement (UE) 2017/745. Disponible sur: <https://lne-gmed.com/fr/guides-fr/evaluation-clinique-des-dispositifs-medicaux->

resume-des-caracteristiques-de-securite-et-des-performances-cliniques-  
reglement-ue-2017-745

61. RÈGLEMENT (UE) 2017/ 745 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL - du 5 avril 2017 - relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/ 83/ CE, le règlement (CE) no 178/ 2002 et le règlement (CE) no 1223/ 2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/ 385/ CEE et 93/ 42/ CEE. :175.
62. DocsRoom - Commission Européenne [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40904?locale=fr>
63. Dispositifs médicaux - Demander une autorisation pour une inves - ANSM [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/chercheur/demander-une-autorisation-pour-un-essai-clinique-pour-des-dispositifs-medicaux-categorie-1>
64. [guide\\_methodologique\\_pour\\_le\\_developpement\\_clinique\\_des\\_dispositifs\\_medicaux.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/guide_methodologique_pour_le_developpement_clinique_des_dispositifs_medicaux.pdf) [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/guide\\_methodologique\\_pour\\_le\\_developpement\\_clinique\\_des\\_dispositifs\\_medicaux.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-11/guide_methodologique_pour_le_developpement_clinique_des_dispositifs_medicaux.pdf)
65. 06 MDCG 2020-6 Guidance on Sufficient Clinical Evidence for Legacy Devices.pdf.
66. 14:00-17:00. ISO. [cité 25 août 2022]. ISO 14155:2020. Disponible sur: <https://www.iso.org/cms/render/live/en/sites/isoorg/contents/data/standard/07/16/71690.html>
67. ISO [Internet]. [cité 20 août 2023]. ISO - About us. Disponible sur: <https://www.iso.org/about-us.html>
68. 14:00-17:00. ISO. [cité 20 août 2023]. ISO 13485:1996. Disponible sur: <https://www.iso.org/standard/22098.html>
69. Etapes de développement d'un dispositif médical [Internet]. Snitem. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.snitem.fr/publications/fiches-et-syntheses/les-etapes-de-developpement-dun-dispositif-medical/>
70. Haute Autorité de Santé - Méthodologie pour le développement clinique des dispositifs médicaux [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1696842/fr/methodologie-pour-le-developpement-clinique-des-dispositifs-medicaux](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1696842/fr/methodologie-pour-le-developpement-clinique-des-dispositifs-medicaux)
71. Bien concevoir son plan d'investigation clinique [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.evamed.fr/etudeCas/10/display/Bien-concevoir-son-plan-d-investigation-clinique>
72. Ipsen. A Phase Ib/II, Multicentre, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Dose Escalation and Dose-finding Study to Evaluate the Safety and Efficacy of IPN10200 in Improving the Appearance of Moderate to Severe Upper Facial Lines

in Adults [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 août [cité 24 août 2022]. Report No.: NCT04821089. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04821089>

73. Krystal Biotech, Inc. A Phase I Study of KB301, a Replication-Incompetent, Non-Integrating Vector Expressing Human Type III Collagen (COL3) for the Treatment of Superficial Skin Depressions [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 août [cité 24 août 2022]. Report No.: NCT04540900. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04540900>
74. Kaufman-Janette J, Taylor SC, Cox SE, Weinkle SH, Smith S, Kinney BM. Efficacy and safety of a new resilient hyaluronic acid dermal filler, in the correction of moderate-to-severe nasolabial folds: A 64-week, prospective, multicenter, controlled, randomized, double-blind and within-subject study. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2019 [cité 25 août 2022];18(5):1244-53. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.13100>
75. Calcium hydroxylapatite versus nonanimal stabilized hyaluronic acid for the correction of nasolabial folds: a 12-month, multicenter, prospective, randomized, controlled, split-face trial - PubMed [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18093199/>
76. Efficacy and Safety of Flexible Hyaluronic Acid Fillers in Lip and Perioral Enhancement [Internet]. JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://jddonline.com/articles/efficacy-and-safety-of-flexible-hyaluronic-acid-fillers-in-lip-and-perioral-enhancement-S1545961621P0402X/>
77. Efficacy and safety of a new hyaluronic acid dermal filler in the treatment of moderate nasolabial folds: 6-month interim results of a randomized, evaluator-blinded, intra-individual comparison study: *Journal of Cosmetic and Laser Therapy: Vol 13, No 3* [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14764172.2011.571699>
78. A randomized, split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxylapatite and a hyaluronic acid-based dermal filler - PubMed [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25226004/>
79. Study Record | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05747456?cond=Esthetics&aggFilters=status:rec%20not%20act&rank=7>
80. Nikolis A, Bertucci V, Solish N, Lane V, Nogueira A. An Objective, Quantitative Assessment of Flexible Hyaluronic Acid Fillers in Lip and Perioral Enhancement. *Dermatol Surg* [Internet]. mai 2021 [cité 25 août 2022];47(5):e168-73. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078114/>
81. Bertucci V, Nikolis A, Solish N, Lane V, Hicks J. Efficacy and Safety of Flexible Hyaluronic Acid Fillers in Lip and Perioral Enhancement. *J Drugs Dermatol JDD*. 1 avr 2021;20(4):402-8.
82. Study Record | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04813614?cond=Esthetics&rank=2>

83. Study Record | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05808205?cond=Esthetics&rank=1>
84. Table: Classification de Fitzpatrick pour les types de peau - Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/multimedia/table/classification-de-fitzpatrick-pour-les-types-de-peau>
85. On Biostatistics and Clinical Trials: COA (Clinical Outcome Assessment): PRO, ClinRO, PerfRO, ObsRO, eCOA, and TECOA [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <http://onbiostatistics.blogspot.com/2020/12/coa-clinical-outcome-assessment-pro.html>
86. The Wrinkle Severity Rating Scale | SpringerLink [Internet]. [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.2165/00128071-200405010-00007>
87. Carruthers A, Donofrio L, Hardas B, Murphy DK, Carruthers J, Sykes JM, et al. Development and Validation of a Photonic Scale for Evaluation of Static Horizontal Forehead Lines. *Dermatol Surg* [Internet]. oct 2016 [cité 25 août 2022];42(Suppl 1):S243-50. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5671802/>
88. Day DJ, Littler CM, Swift RW, Gottlieb S. The wrinkle severity rating scale: a validation study. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(1):49-52.
89. Rivers JK, Bertucci V, McGillivray W, Muhn C, Rosen N, Solish N, et al. Subject satisfaction with onabotulinumtoxinA treatment of glabellar and lateral canthal lines using a new patient-reported outcome measure. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. août 2015;41(8):950-9.
90. admqportfolio. FACE-Q | Aesthetics - Q-Portfolio MEASURING WHAT MATTERS TO PATIENTS [Internet]. 2017 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://qportfolio.org/face-q/aesthetics/>
91. Cutomètre® Dual MPA 580 » Monaderm - Expert de l'évaluation de la peau [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <http://monaderm.com/produit/cutometre-dual-mpa-580/>
92. Acide hyaluronique et précautions d'utilisation | AFME [Internet]. 2013 [cité 20 août 2023]. Disponible sur: <https://www.afme.org/visage/fillers/acide-hyaluronique-precautions-dutilisation-dans-la-pratique-clinique/>
93. 14:00-17:00. ISO. 2020 [cité 20 août 2023]. ISO 14971:2019. Disponible sur: <https://www.iso.org/standard/72704.html>
94. de Maio M. MD Codes™: A Methodological Approach to Facial Aesthetic Treatment with Injectable Hyaluronic Acid Fillers. *Aesthetic Plast Surg*. avr 2021;45(2):690-709.

95. MD Codes™: A Methodological Approach to Facial Aesthetic Treatment with Injectable Hyaluronic Acid Fillers - PubMed [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445044/>
96. Lindsay D. Innovative Aesthetic. 2021 [cité 20 août 2023]. Treat the Message, not the Distraction --the MD Codes™. Disponible sur: <https://www.innovativeaestheticsmd.com/post/treat-the-message-not-the-distraction-the-md-codes>

## **XI. Résumé et Mots-Clés**

**Titre** : Évaluation de la performance clinique et de la sécurité d'un produit de comblement dans un objectif d'obtention du marquage CE sous le nouveau règlement européen 2017/745.

**Introduction** : Une peau sans marques du vieillissement est une caractéristique souhaitée. Dans ce contexte l'industrie de la médecine esthétique est en forte croissance proposant de nombreuses innovations comme les produits de comblement. Ces produits sont des dispositifs médicaux de classe III permettant de combler les déficits cutanés. Suite à la mise en application du règlement européen 2017/745, les exigences concernant l'obtention du marquage CE et la mise sur le marché européen des DM ont été renforcées. Le but de cette thèse est de comprendre comment sont évaluées la performance clinique et la sécurité d'un produit de comblement dans un objectif d'obtention du marquage CE sous le règlement européen 2017/745.

**Méthode** : La travail est issu de recherches bibliographiques et d'une expérience propre lors d'une année d'alternance au sein du laboratoire AbbVie dans le département de la recherche clinique en médecine esthétique.

**Résultats** : Les critères d'évaluation des investigations cliniques se basent sur les évaluations de l'investigateur et des volontaires se prêtant à la recherche en utilisant des questionnaires tels que GAIS et FACE-Q. De plus, Les propriétés biomécaniques, de l'hydratation ainsi que de la topographie statique et dynamique de la peau sont évaluées. Enfin, l'évaluation de la sécurité se base sur le nombre et à la sévérité des évènements indésirables. Des formulaires sont remplis par les volontaires pour évaluer les évènements indésirables attendus tel que le gonflement et la douleur.

**Conclusion** : A ce jour, il n'existe pas de méthodologie de référence concernant l'évaluation clinique des produits de comblement. Néanmoins il existe de nombreux outils qui permettent une évaluation juste, multidimensionnelle et objective. Les investigations cliniques doivent démontrer une haute tolérance ainsi qu'une balance bénéfice/risque favorable afin d'obtenir le marquage CE sous le règlement 2017/745.

**Mots-clés** : Médecine Esthétique, Produit de comblement, Investigation Clinique, Règlement européen 2017/745



## SERMENT DE GALIEN

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

Je honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

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

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

Je faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

Je coopérer avec les autres professionnels de santé.

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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

du Président du jury

Nom :

Nom :

Prénom :

Prénom :