

Direction de l'Inspection et des Etablissements

Département Inspection en Contrôle du Marché

Unité Inspection des dispositifs médicaux

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

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

Résumé :

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

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

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

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

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

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

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

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

MOTS CLES

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

I CONTEXTE

CF DOSSIER THEMATIQUE : ELEMENTS DE CONTEXTE [HTTP://WWW.AFSSAPS.FR/DOSSIERS-THEMATIQUES/PRODUITS-INJECTABLES-DE-COMPLEMENT-DES-RIDES/ELEMENTS-DE-CONTEXTE/\(OFFSET\)/0](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Produits-Injectables-de-comblement-des-rides/elements-de-contexte/(offset)/0)

II. SITUATION REGLEMENTAIRE

CF DOSSIER THEMATIQUE : ELEMENTS DE CONTEXTE [HTTP://WWW.AFSSAPS.FR/DOSSIERS-THEMATIQUES/PRODUITS-INJECTABLES-DE-COMPLEMENT-DES-RIDES/ELEMENTS-DE-CONTEXTE/\(OFFSET\)/0](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Produits-Injectables-de-comblement-des-rides/elements-de-contexte/(offset)/0)

III. OBJECTIFS DE LA CAMPAGNE D'INSPECTIONS

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

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

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

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

Cette campagne avait donc pour objectifs :

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

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

IV. RESULTATS DE LA CAMPAGNE D'INSPECTIONS

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

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

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

IV.2 Acide hyaluronique et Hyaluronate de sodium :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IV.3 Formulation des produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* réticulé :

Les produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* sont fabriqués à partir de fibres de *hyaluronate de sodium* de masse moléculaire moyenne à élevée, celle-ci variant de 1,2 à 2,1 millions de Dalton au vu des résultats des prélèvements effectués lors de la campagne d'inspections.

Parmi les 8 fabricants inspectés qui mettent sur le marché ce type de produits, 5 proposent des produits dits « *réticulés* ». Leur fabrication consiste à mettre les fibres de *hyaluronate de sodium* en contact avec du *BDDE* en solution basique pour provoquer une réaction chimique de réticulation. Les molécules de *hyaluronate de sodium* ainsi réticulées créent un réseau gélifié dont la durée de présence dans la peau est supérieure à celle du *hyaluronate de sodium* libre. Lors du procédé de fabrication, le *BDDE* résiduel est éliminé des produits par un procédé de dialyse.

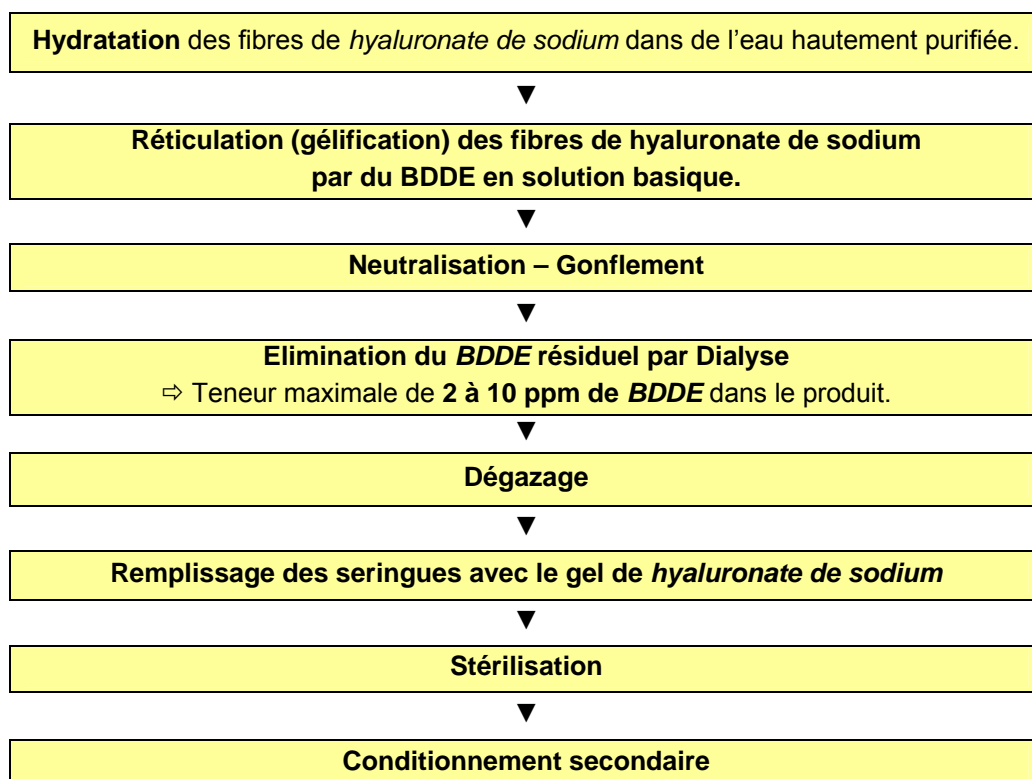
Sur les 5 fabricants inspectés qui mettent sur le marché des produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* réticulé :

- 2 fabriquent leurs produits en réticulant uniquement des fibres de *hyaluronate de sodium* de masse moléculaire élevée (environ 2 millions de Da) ;
- 3 fabriquent leurs produits en réticulant un mélange de :
 - 75 à 80 % de fibres de *hyaluronate de sodium* de masse moléculaire élevée (environ 2 millions de Da) ;
 - 20 à 25 % de fibres de *hyaluronate de sodium* de masse moléculaire moyenne (1,2 à 1,5 millions de Da).

Ces 3 derniers fabricants ont indiqué que la mise en œuvre d'un tel mélange de fibres permet d'obtenir une efficacité de réticulation supérieure à celle qui résulterait de la mise en œuvre de *hyaluronate de sodium* issu d'une seule et même catégorie de masses moléculaires (100 % moyenne ou 100 % élevée), ce qui permet de renforcer le réseau gélifié.

IV.4 Procédé de fabrication des produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* réticulé :

Les produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* réticulé sont fabriqués selon le schéma suivant :



Les 8 fabricants inspectés qui mettent sur le marché des produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* disposent d'un dossier de validation du procédé de dialyse. Ce dossier indique que le procédé a été validé de sorte que la teneur maximale des produits injectables de comblement en **BDDE** résiduel n'excède pas 2 à 10 ppm.

IV.5 Produits de dégradation :

La campagne d'inspections a mis en évidence que les voies de dégradation des produits injectables de comblement à base de *hyaluronate de sodium* sont les suivantes :

Matières premières	Produits de dégradation	Processus
Hyaluronate de sodium (<i>polysaccharide</i>)	Oligosaccharides ↓ Acide glucuronique + Monosaccharides ↓ Eau + CO ₂	Dégradation par dépolymérisation et selon le même processus, que le <i>hyaluronate de sodium</i> soit réticulé ou non : 1. par les <i>radicaux hydroxyles</i> de la peau ; 2. par les <i>enzymes lysosomales</i> : <i>Hyaluronidases</i> relayées par les <i>β-glucuronidases</i> et les <i>β-acétylglucosaminidases</i> ; 3. par la <i>chaleur</i> .
BDDE	1,4 Butanediol + Glycerol	Hydrolyse des fonctions <i>éthers</i> .

4 fabricants ne disposaient pas des données de dégradation des produits injectables de comblement qu'ils mettent sur le marché.

IV.6 Constats relevés sur les sites inspectés lors de la campagne :

IV.6.1 Points forts

La plupart des 9 fabricants présents en France :

- ont effectué les communications, à l'AFSSAPS, de mise sur le marché français des dispositifs médicaux qu'ils mettent sur le marché ;
- ont un système de management de la qualité globalement satisfaisant, à l'exception des dispositions prises en matières d'audits (cf chapitre IV.6.2) ;
- disposent de données de biocompatibilité de leurs produits injectables de comblement, ou de données de la littérature en cas de similitudes avec un produit concurrent (cf chapitre IV.6.2) ; les données de biocompatibilité présentées portent sur des produits dont le taux de *BDDE* résiduel évalué par les fabricants atteint bien la limite de 2 à 10 ppm sur la base de laquelle le procédé de dialyse a été validé ;
- étiquettent correctement leurs produits ;
- ont qualifié leurs équipements, validé leurs processus de production et de contrôle (notamment les procédés de dialyse et de stérilisation) et produisent dans des conditions satisfaisantes ;

- effectuent correctement la stérilisation, opération d'autant plus délicate que les produits injectables de comblement, qui sont sensibles à la chaleur, sont stérilisés à la vapeur d'eau ;
- disposent d'une traçabilité satisfaisante des matières premières mises en œuvre, des opérations de production et des produits finis mis sur le marché.

III.6.2 Points à améliorer

Les principaux écarts relevés au cours de la campagne d'inspections ont concerné :

- la documentation technique des produits qui, bien que consistante chez 8 fabricants, n'est pas complète pour ce qui concerne :
 - l'analyse des risques ;
 - les données de biocompatibilité et de biodégradation des produits ainsi que les données de sécurité en cas d'injections répétées.
- les dispositions prises en matière d'audits, dans 10 établissements (59 % du panel des fabricants et distributeurs) chez lesquels les audits internes et/ou externes (audits des sous-traitants) ne sont pas effectués ou sont effectués de façon incomplète sans même faire l'objet de rapports d'audits ;
- les dispositions prises en matière de contrats avec les clients et/ou sous-traitants, chez 7 fabricants, du fait de l'absence ou de l'incomplétude de tels contrats ;
- la gestion des non conformités, des réclamations, de la matériovigilance et des rappels dans 11 établissements (65 % du panel des fabricants et distributeurs), principalement chez les distributeurs ;
- la gestion des ressources humaines dans 10 établissements (fabricants ou distributeurs ?) (59 % du panel des fabricants et distributeurs), du fait :
 - de l'absence ou de l'incomplétude des fiches de fonctions, des habilitations et des délégations du personnel en charge de tâches spécifiques pouvant impacter la qualité du produit et la santé des patients, telles que le dosage du *hyaluronate de sodium* et la stérilisation ;
 - de l'absence de formation ou de l'incomplétude de la formation du personnel précité aux tâches qui lui sont attribuées, ainsi que l'absence d'évaluation de l'efficacité des actions de formation lorsqu'elles existent.

Enfin, un seul établissement (fabricant) se distingue par le nom respect de la conformité aux exigences essentielles qu'imposent le marquage CE. Celles-ci ont porté non seulement sur tous les points précités mais également sur l'absence de données de biocompatibilité des produits et sur la composition de ces derniers qui, au regard des historiques de production, est différente de celle spécifiée dans leur dossier de conception, tel que présenté à l'organisme habilité ayant délivré la certification CE de conformité permettant l'apposition du marquage CE. Les contrôles effectués par l'AFSSAPS sur les prélèvements réalisés lors de l'inspection de cet établissement ont, de plus, révélé la présence d'endotoxines dans un lot de produit à une teneur anormalement élevée. L'AFSSAPS a pris, en conséquence, une décision de police sanitaire portant retrait et suspension des produits injectables de comblement fabriqués et commercialisés par cette société. Cette décision s'applique également à deux autres sociétés commercialisant ces produits sous leurs propres marques.

III. RESULTATS DES CONTRÔLES EFFECTUÉS SUR LES PRÉLÈVEMENTS

Hormis un prélèvement chez le fabricant visé par la décision de police sanitaire citée plus haut, lequel a révélé la présence d'*endotoxines bactériennes* à une teneur anormalement élevée, les résultats des contrôles de *cytotoxicité*, de *stérilité* et d'*endotoxines bactériennes* réalisés sur les prélèvements de produits injectables de comblement effectués chez tous les autres fabricants se sont révélés satisfaisants (ce qui confirme notamment le caractère satisfaisant des opérations de stérilisation, tel que constaté lors des inspections, malgré la sensibilité de ces produits à la chaleur).

Le contrôle du *BDDE* résiduel dans les produits prélevés révèle que cet agent réticulant ne subsiste que sous forme de traces. Ainsi, la teneur en *BDDE* varie de 1 ppm à 5 ppm sur l'ensemble des produits prélevés et demeure cohérente avec les teneurs résiduelles revendiquées par les fabricants (2 à 10 ppm).

Les résultats des contrôles réalisés sur les prélèvements de matières premières *hyaluronate de sodium* indiquent que la masse moléculaire de cet ingrédient, dans les produits injectables de comblement, varie de 1,2 à 2 millions de Da.

IV. CONCLUSION

Les produits injectables de comblement mis sur le marché en France, qui ont fait l'objet de cette campagne d'inspection, à l'exception de ceux visés par la décision de police sanitaire citée plus haut :

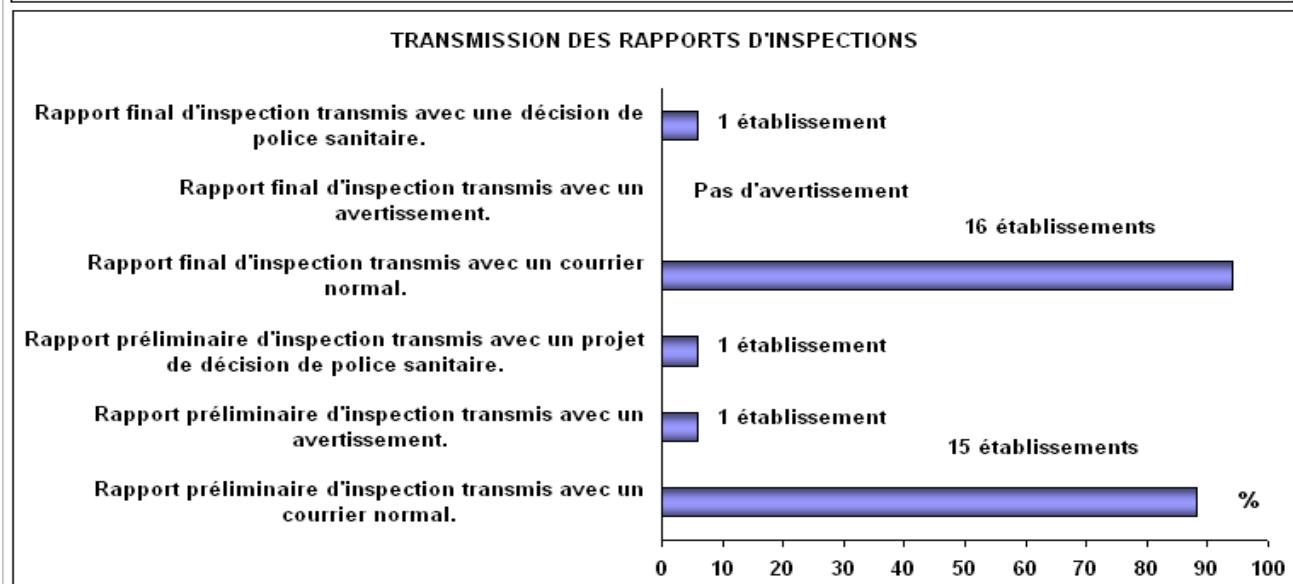
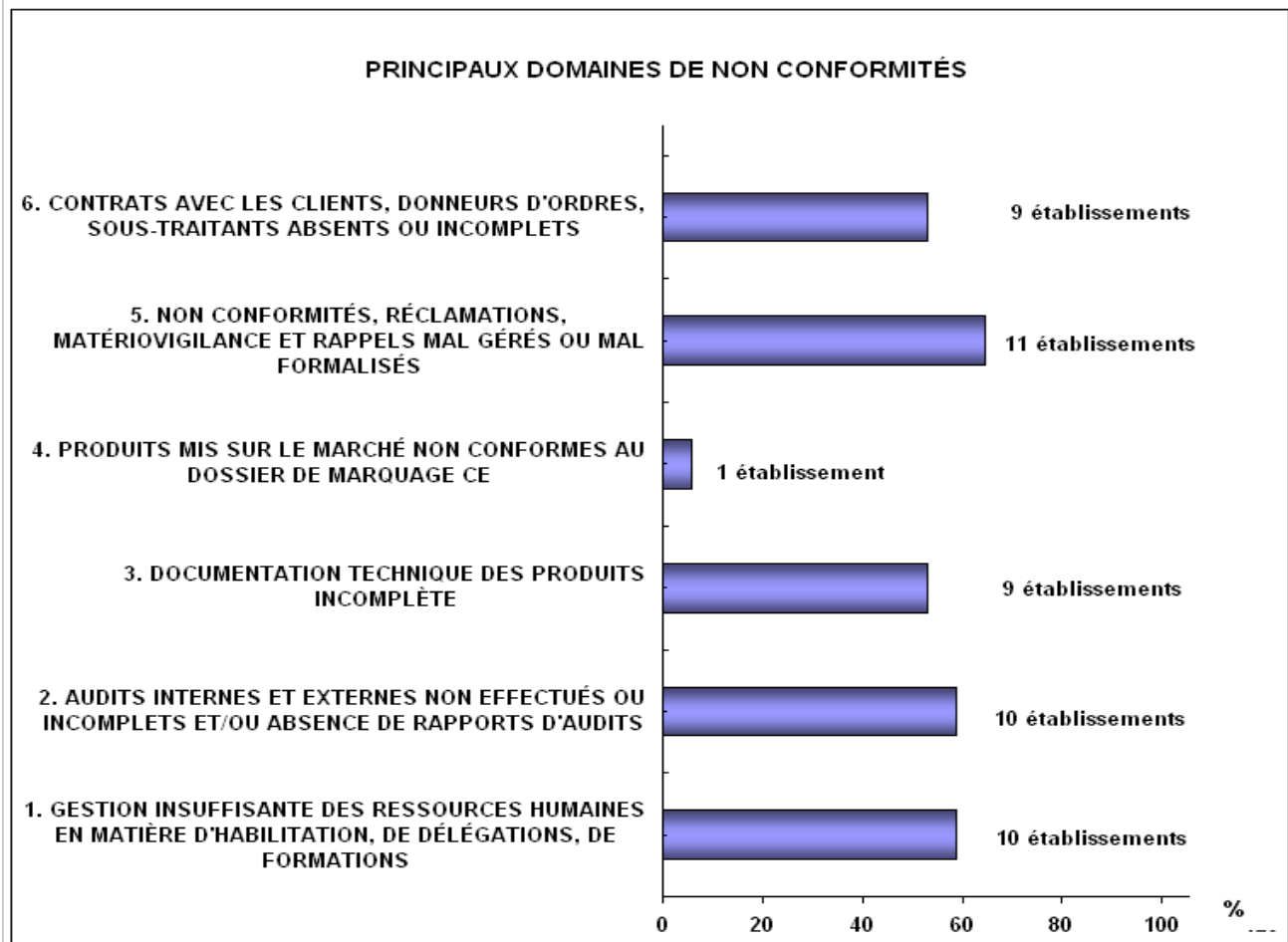
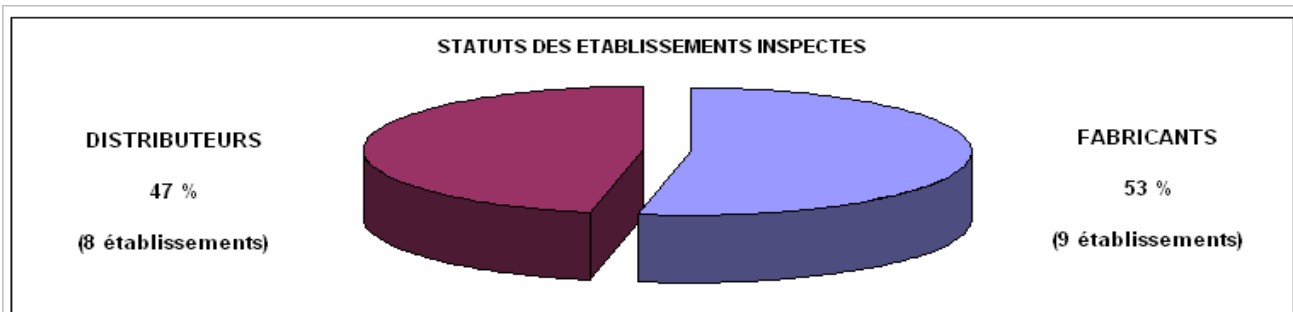
- sont globalement conformes à la réglementation et aux exigences essentielles qui leur sont applicables ;
- sont fabriqués, conditionnés, stérilisés, étiquetés et contrôlés dans des conditions satisfaisantes.

Cette campagne a permis de sensibiliser les fabricants sur l'importance de disposer des données pré-cliniques et cliniques de ces produits, notamment pour ce qui concerne les données de biodégradation et les données de sécurité en cas d'injections répétées. Ces dernières devraient faire l'objet d'un recueil prospectif dans le cadre des programmes de surveillance post-market mis en place par les fabricants selon les exigences renforcées en la matière de la directive 2007/47/CE qui amende la directive 93/42/CE.

La plupart des rapports préliminaires d'inspection ont été transmis aux sites inspectés avec un courrier classique d'accompagnement. Un fabricant a reçu le rapport préliminaire d'inspection accompagné d'un avertissement. Un autre fabricant a reçu le rapport préliminaire d'inspection accompagné d'un projet de décision de police sanitaire suspendant la mise sur le marché de ses produits.

Les rapports finaux ont été transmis à 8 fabricants et 8 distributeurs concernés par cette campagne sans avertissement ni suite particulière, compte tenu des actions correctives que les responsables des sites inspectés se sont engagés à prendre. Un seul fabricant a fait l'objet d'une décision de police sanitaire de l'AFSSAPS portant retrait et suspension de la mise sur le marché de ses produits, dans la mesure où ces produits ne sont pas conformes et où les analyses ont révélé, dans un lot, des endotoxines bactériennes à une teneur anormalement élevée. Cette décision s'applique également à trois autres sociétés commercialisant ces produits sous leurs propres marques.

Annexe 1



Annexe 2

