



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

# Évaluation de la cryolipolyse à visée esthétique

dans le cadre de l'article L. 1151-3 du code de la santé publique

Avril 2018

***Version PROVISOIRE soumise à consultation publique***

Ce rapport d'évaluation technologique, est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

# Table des matières

Abréviations et acronymes .....	5
Résumé .....	6
Introduction .....	8
<b>1. Contexte .....</b>	<b>9</b>
1.1 La situation physique ciblée .....	9
1.2 La technique de cryolipolyse à visée esthétique.....	10
1.2.1 Principe de la cryolipolyse et premier appareil commercialisé .....	10
1.2.2 Recommandation aux fabricants émanant de la FDA .....	12
1.2.3 Éléments actualisés sur la pratique de la cryolipolyse .....	12
▶ Indications anatomiques récentes .....	13
▶ Notices d'information des fabricants disponibles sur Internet .....	14
1.3 Contexte juridique.....	16
1.3.1 Coexistence d'appareils de cryolipolyse relevant de statuts distincts .....	16
1.3.2 Coexistence de différents encadrements dans le domaine de l'esthétique.....	17
1.3.3 Situations des techniques de lipolyse.....	17
<b>2. Champ d'évaluation.....</b>	<b>19</b>
<b>3. Méthode d'évaluation .....</b>	<b>21</b>
3.1 Recherche documentaire et sélection.....	21
3.1.1 Bases automatisées de données bibliographiques .....	21
3.1.2 Recherches bibliographiques complémentaires .....	22
3.1.3 Sélection des documents identifiés .....	22
▶ Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique .....	22
▶ Seconde sélection .....	22
▶ Résultats de la sélection.....	23
3.2 Autres sources d'information.....	25
3.2.1 Bases de données dédiées à la vigilance .....	25
▶ La base de données MAUDE .....	25
▶ La base EUDAMED de la Commission Européenne .....	25
▶ Données françaises sur les Événements Indésirables graves Associés à des Soins .....	26
3.2.2 Données récentes sur le DM CoolSculpting® .....	26
3.2.3 Informations issues de la demande d'évaluation.....	26
3.2.4 Rapports de sinistralité de compagnies d'assurance .....	26
3.3 Consultation publique (CP) sur la cryolipolyse .....	27
3.4 Référentiels utilisés pour catégoriser les effets indésirables.....	27
3.4.1 Définition des termes « danger grave » ou de « suspicion de danger grave » .....	28
3.4.2 Qualification, classement des événements indésirables identifiés et fréquence.....	28
▶ Référentiels pour la notion de gravité .....	28
▶ Référentiel pour la notion de sévérité .....	30
▶ Référentiel pour la notion de fréquence.....	30
3.4.3 Paramètres recherchés pour les EI identifiés.....	31
<b>4. Résultats de l'évaluation.....</b>	<b>32</b>
4.1 Données issues de la sélection de la recherche bibliographique systématisée.....	32
4.1.1 Revues systématiques .....	32
4.1.2 Études originales .....	34
▶ Étude physiologique exploratoire.....	34
▶ Études chez les personnes candidates à la cryolipolyse .....	35
4.1.3 Publications de cas d'effets indésirables.....	46
4.1.4 Publications sur l'hyperplasie paradoxale (HP) .....	51
4.2 Données issues d'autres sources d'information .....	55
4.2.1 Données issues de bases de données dédiées à la vigilance .....	55
▶ Base de données MAUDE.....	55
▶ Signalements collectés par l'ANSM (base européenne EUDAMED non encore fonctionnelle).....	56

▶ Données françaises sur les Évènements Indésirables graves Associés à des Soins .....	58
4.2.2 Données récentes concernant le DM CoolSculpting® aux USA .....	59
▶ Données émanant d'une évaluation récente de la FDA .....	59
▶ Rapport annuel 2016 du fabricant Zeltiq Aesthetics (document public) .....	59
4.2.3 Informations issues de la demande d'évaluation .....	60
4.2.4 Rapports de sinistralité de compagnies d'assurance .....	63
4.3 Données issues de la consultation publique .....	66
<b>5. Conclusions et perspective .....</b>	<b>67</b>
5.1 Synthèse et conclusions de l'évaluation réalisée .....	67
5.2 Perspective .....	69
5.2.1 Préconisations de l'ANSES en 2017 .....	70
5.2.2 Évolution législative européenne .....	71
5.2.3 Exemples d'encadrement de pratiques visant le corps humain et non médicales en France .....	71
Annexe 1. Recherche documentaire .....	73
Annexe 2. Liste des tableaux, graphiques, organigrammes, schémas, etc. ....	75
Annexe 3. Saisine de la Direction générale de la santé .....	76
Annexe 4. Enquête auprès des Agences régionales de santé (ARS) .....	77
Annexe 5. Échelle "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)" .....	81
Références .....	85
Participants .....	90
Fiche descriptive .....	91

## Abréviations et acronymes

ANSM.....	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ANSES.....	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARS.....	agence régionale de santé
CC.....	code de la consommation
cf. ....	<i>confer</i>
CE.....	Conseil d'État
Marquage CE...	marquage Conforme aux Exigences
°C.....	degré Celsius
CTCAE.....	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CNP.....	Conseil national professionnel
CIOMS.....	<i>Council for International Organizations of Medical Science</i>
CP.....	consultation publique
CSP.....	code de la santé publique
DGS.....	Direction générale de la santé
EI.....	effet indésirable
EIG.....	effet indésirable grave
EUnetHTA.....	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA.....	<i>Food and Drug Administration</i>
fig.....	figure
h.....	heure
HAS.....	Haute Autorité de santé
HP.....	hyperplasie paradoxale
HTA.....	Health Technology Assessment (rapport d'évaluation technologique)
<i>i. e</i> .....	<i>id est</i> (c'est-à-dire)
ITT.....	Incapacité totale de travail
j.....	jour
JO.....	Journal officiel de la République française
MAUDE.....	Manufacturer and User Facility Device Experience
min.....	minutes
OMS.....	Organisation mondiale de la santé
OP.....	organisme professionnel
RS.....	revue systématique
s.....	semaine
TGI.....	Tribunal de Grande Instance

## Résumé

*NB : la présente version de ce résumé, tout spécialement les parties Résultats, Conclusion et Perspective, est issue de l'analyse des données actuellement identifiées par la HAS ; ce résumé sera mis à jour une fois que l'ensemble des données aura été recueilli et analysé (réponses à la consultation publique et, le cas échéant, réponse des ARS et des compagnies d'assurance ne s'étant pas encore manifestées).*

### Objectif

L'objectif de cette évaluation est d'étudier l'éventuelle dangerosité de l'acte de cryolipolyse à visée esthétique, technique externe de lipolyse basée sur le froid, utilisée localement sur des zones d'accumulation de graisse sous-cutanée en bourrelets (abdomen, cuisses, flancs, bras, sous-menton, pectoraux). Cette évaluation est menée en vue de répondre à la Direction générale de la santé sur le danger grave ou la suspicion de danger grave pour la santé humaine que pourrait présenter cette technique (selon l'article L.1151-3 du code de la santé publique).

### Méthode

Cette évaluation s'est basée d'abord sur la recherche des effets indésirables (EI) de cette technique, dans de multiples sources, en France et à l'étranger, principalement : littérature scientifique, bases dédiées à la vigilance, informations fournies par le demandeur, sinistres des compagnies d'assurance et réponses à une consultation publique. Ensuite, ont été effectuées, selon les éléments disponibles, une catégorisation de ces EI en fonction de leur éventuelle gravité (en utilisant les définitions homogènes des EI et des EI graves (EIG) du domaine de l'appareille corporelle : cosmétiques, produits de tatouage et compléments alimentaires), de leur sévérité (échelle CTCAE) et de leur caractère attendu ou inattendu, ainsi qu'une estimation de leur fréquence selon l'échelle du CIOMS.

### Résultats

En ce qui concerne la littérature, composée de deux revues systématiques et de dix-sept études originales menées suivant un **protocole par des équipes médicales**, avec principalement des dispositifs médicaux, qui fournissent des données de **sécurité** essentiellement à court et moyen termes, son analyse atteste de la **survenue d'effets indésirables (EI)**, dont certains sont fréquents ou très fréquents mais d'intensité modérée et d'une durée réduite (érythème, ecchymoses, douleurs, engourdissement, picotements), et d'autres, très rares, d'une sévérité, d'une durée et d'une nature (malaises vagues, hernies, hyperpigmentation) les classant en EI graves (EIG).

*A contrario*, en ce qui concerne les données plus récentes, essentiellement des études de cas et des signalements de plusieurs origines montrent la possibilité de survenue d'EIG comme des neuropathies, des hernies inguinales ou l'atteinte des tissus par brûlure, gelure ou hyperplasie paradoxale engendrant hospitalisation et intervention chirurgicale correctrice et pouvant laisser des séquelles visibles - qui ont une nature ou surtout une intensité / gravité inattendue - s'agissant d'un acte esthétique externe, promu à partir de premières études cliniques plutôt rassurantes. La nature des données disponibles ne permet pas d'estimer la fréquence de ces EIG, à l'exception de l'hyperplasie paradoxale avec une fréquence estimée comprise entre 1/1000 et 1/100. Les modalités de réalisation des cryolipolyses ayant conduit à ces EIG peuvent être pour partie des situations de mésusage par les opérateurs, en particulier par un irrespect des conditions d'utilisation ou d'éventuels retraitements trop précoces eu égard aux préconisations des fabricants ; mais des défaillances ou des défauts de conception technologiques parmi les divers appareils disponibles sont aussi susceptibles d'être à l'origine d'EIG.

## **Conclusion**

Au total, sur la base des données d'origine multiple recueillies au cours de cette évaluation, la pratique des actes de cryolipolyse présente une suspicion de danger grave pour la santé humaine du fait d'atteintes corporelles sévères, relevées, montrant pour certaines un caractère de gravité (brûlures, douleurs dont des neuropathies, hyperplasie).

## **Perspective**

De ce fait, dès à présent, une information renforcée des personnes sur les risques possibles de cette technique d'esthétique est souhaitable et un encadrement de cette pratique pourrait être mis en place afin de limiter la survenue d'effets indésirables tels que ceux constatés.

## Introduction

En vertu de l'article L. 1151-3 du code de la santé publique (CSP), par courrier du 14 juin 2017, la Direction générale de la santé (DGS) a demandé son avis à la HAS sur la pratique de la technique de cryolipolyse, acte à visée esthétique. L'article L.1151-3 prévoit que « Les actes à visée esthétique dont la mise en œuvre présente un danger grave ou une suspicion de danger grave pour la santé humaine peuvent être interdits par décret après avis de la Haute Autorité de santé ».

Les données de sécurité déjà en possession de la DGS sont des signalements de brûlures graves transmis par le Conseil national de l'ordre des médecins et par la police judiciaire. La DGS se réfère également aux éléments sur la cryolipolyse contenus dans le rapport de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) intitulé « Risques sanitaires liés à l'utilisation des appareils mettant en œuvre des agents physiques destinés à la pratique des actes à visée esthétique (épilation et lipolyse) », de décembre 2016 (1).

La cryolipolyse, apparue à la fin des années 2000, est une technique de lipolyse externe locale visant à une lyse adipocytaire par l'effet du froid. Le caractère non invasif, la rapidité d'exécution sont des caractéristiques qui expliqueraient la pénétration très rapide de la cryolipolyse sur le marché de l'esthétique. Cette technique de lipolyse n'avait pas été incluse dans le rapport de la HAS en date de décembre 2010 sur les techniques de lyse adipocytaire à visée esthétique<sup>1</sup> car d'apparition trop récente à l'époque, notamment en France.

La présente évaluation a pour objectif de répondre à la demande de la DGS.

<sup>1</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/avis\\_techniques\\_lipolyse.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/avis_techniques_lipolyse.pdf).

## 1. Contexte

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues générales, des recommandations de bonne pratique, des articles originaux, des ouvrages didactiques et une recherche libre sur Internet. Cette recherche, limitée aux documents en français et en anglais, ne peut prétendre avoir identifié toutes les informations accessibles en mars 2018, le champ d'intérêt se focalisant de surcroît sur la tolérance de la technique.

### 1.1 La situation physique ciblée

Les surcharges pondérales influant sur la silhouette sont une préoccupation esthétique importante dans la société occidentale contemporaine dont les stéréotypes culturels et médiatiques prônent la minceur et la jeunesse.

Le tissu adipeux constitue l'essentiel de la masse grasseuse de l'organisme humain. Le rôle du tissu adipeux est de trois ordres : l'homéostasie énergétique, la régulation thermique et des fonctions mécaniques afin de protéger les tissus musculaires et osseux des chocs extérieurs et de faciliter les mouvements par glissement des structures squelettiques sur sa surface. De fait, il ne constitue pas un organe délimité mais se répartit dans des localisations multiples dans l'organisme humain sous forme de pannicules (2). Sont différenciées principalement les masses sous-cutanées (blanche) des masses intra-viscérales (brune) (2). La fonction physiologique et les pathologies de ces deux types de graisse sont distinctes mais ne font pas l'objet de cette présentation. L'organisation de la graisse sous-cutanée qui forme le pannicule hypodermique suit une trame de tissu conjonctif, support du tissu vasculo-nerveux, et ne présente pas une répartition uniforme dans l'organisme.

Le tissu grasseux est organisé en lobules qui contiennent les cellules adipocytaires ou adipocytes. L'adipocyte est une grosse cellule de taille moyenne de  $70 \pm 20 \mu\text{m}$  pouvant aller jusqu'à  $120 \mu\text{m}$ , contenant essentiellement des triglycérides, le carburant de l'énergie corporelle, sous forme d'une gouttelette lipidique qui occupe la majorité du cytoplasme autour d'un noyau. D'autres types de cellules sont présentes dans le tissu adipeux dont des cellules endothéliales, des mastocytes, des fibroblastes et des macrophages constituant le stroma vasculaire (3).

Concernant la régulation du tissu adipeux :

- cette masse grasseuse représente en moyenne 20 à 25 % du poids de la femme et 10 à 15 % de celui de l'homme en rapport inversé avec la masse musculaire (4) : les hormones de différenciation sexuelle joueraient un rôle prépondérant dans la distribution régionale du tissu adipeux de l'adulte dans l'espèce humaine ;
- la lipolyse physiologique correspond au catabolisme des triglycérides et permet de libérer de l'énergie pour le fonctionnement de l'organisme. Les adipocytes sont renouvelés continuellement chez l'adulte, avec un taux de renouvellement estimé à 8 % par an (3) ;
- des facteurs génétiques conditionneraient l'homéostasie de la graisse sous-cutanée de chaque individu, mais des variations selon les facteurs environnementaux sont aussi importantes. Le poids des individus serait déterminé par la quantité d'adipocytes en matière de nombre et de volume cellulaire et un amaigrissement correspondrait à vider le contenu des adipocytes sans affecter leur nombre (4) ;
- l'augmentation du tissu adipeux se fait par accroissement du stock de lipides dans les adipocytes (hypertrophie cellulaire) et formation de nouvelles cellules adipocytaires (hyperplasie cellulaire). Ainsi, lorsque la taille maximale d'un adipocyte est atteinte, une nouvelle cellule, plus petite, émanant d'un pré-adipocyte ou cellule souche du tissu adipeux devient fonctionnelle et débute sa fonction de stockage. L'adipose résulte d'un déséquilibre entre la lipogenèse ou synthèse des triglycérides et la lipolyse (lyse des triglycérides en glycérol et acides gras).

## 1.2 La technique de cryolipolyse à visée esthétique

À côté de l'amaigrissement, avec élimination des zones grasses considérées comme excédentaires obtenu par la régulation alimentaire, la pratique sportive ou les soins du corps, certaines personnes ont recours à des actes interventionnels afin de modifier leur apparence corporelle en affinant leur silhouette.

Les actes à visée esthétique sont destinés à corriger l'apparence corporelle des personnes, à leur demande, sur des points qu'ils considèrent comme des disgrâces acquises ou constitutionnelles, mais non pathologiques. Ils n'ont pas de visée thérapeutique ou reconstructrice. Ils se sont fortement développés au cours des dernières décennies (5). Les techniques de remodelage corporel font appel à plusieurs types de techniques dont celles dites de lipolyse sont destinées à réduire le nombre ou le volume des adipocytes pour traiter les dépôts localisés de graisse, parmi lesquelles se distinguent :

- les techniques chirurgicales (lipoplastie) de liposuction / lipoaspiration ont pour objectif de diminuer le nombre d'adipocytes présents dans une zone anatomique en agissant par élimination externe ; elles sont réalisées par des chirurgiens au bloc opératoire ;
- les techniques de lipolyse ou lyse adipocytaire non chirurgicales, externes, utilisent des agents physiques (ultrasons, radiofréquence, laser, thermoélectrique, etc...) de techniques variées dans le but de détruire *in situ* les cellules adipeuses. Elles sont réalisées en cabinet chirurgical / médical d'esthétique ou en salon d'esthétique ;
- les techniques invasives de lipolyse associées à une effraction cutanée, avec introduction d'un agent chimique et/ou thermique dans le tissu adipeux. Elles sont interdites en France depuis 2012 (cf. *infra*).

La technique de cryolipolyse appartient à la deuxième de ces catégories.

### 1.2.1 Principe de la cryolipolyse et premier appareil commercialisé

La cryolipolyse est une technique externe de lyse adipocytaire dont la définition par l'administration américaine de régulation FDA (*Food and Drug Administration*) est littéralement : « système à visée esthétique de refroidissement par contact appliqué sur le corps afin de modifier temporairement l'apparence physique » (6). Elle utilise l'effet du froid (en générant grâce à l'énergie électrique une température de l'ordre de - 5 à -10°C) en provoquant un refroidissement localisé, modéré et prolongé du tissu adipeux ciblé qui entraînerait une diminution du nombre de cellules adipocytaires. De ce fait, certains auteurs préconisent le terme de lipocryolyse (7, 8).

Le premier appareil de cryolipolyse commercialisé est un dispositif médical (DM) de fabrication américaine, CoolSculpting® conçu par la société Zeltiq Aesthetics Inc. Cette dernière a commercialisé le prototype de deux chercheurs de l'université d'Harvard (Boston), sous licence d'exclusivité avec la *Massachusetts General Hospital Corporation*. Cet appareil portatif a été finalement agréé par l'agence américaine FDA en tant que dispositif médical (DM) de classe de risque II de type « *Contact Cooling System for Aesthetic Use* » en septembre 2010 (réf. K080521) (9). Des études précliniques de tolérance des basses températures chez l'animal (notamment chez le porc) ont précédé la commercialisation de ce dispositif médical (10, 11), servant de support à la demande d'autorisation auprès de la FDA (12). Des contre-indications et des précautions d'emploi sont disponibles dans la notice d'information au patient du fabricant, et le DM y est présenté pour des personnes ayant un indice de masse corporelle (IMC) de 30 kg/m<sup>2</sup> ou moins, ce qui exclut les personnes obèses (13). Dans toute l'Union européenne, contrairement aux USA, la mise sur le marché d'un DM n'est pas conditionnée à une autorisation d'une autorité compétence, mais à une procédure de déclaration CE de conformité, assurance de la qualité de la production avec apposition d'un marquage CE de conformité (14). Le dispositif CoolSculpting® a fait l'objet d'une commu-

nication auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en tant que DM de classe IIa en date du 3 juin 2014, conformément à l'art. R.5211-66 du CSP<sup>2</sup>.

En pratique, pour cet appareil, après application de pellicules ou d'un gel visant à protéger le tissu cutané de la zone sélectionnée, un applicateur en forme de coupe est positionné : une aspiration par un système de vide permet d'insérer le tissu de la zone à traiter entre les deux plaques de l'applicateur, puis le refroidissement est débuté (plaques ou cryodes avec effet thermoélectrique de Peltier) (12). Le principe est basé sur un facteur d'intensité de refroidissement (CIF pour *cooling intensity factor*) avec extraction de la chaleur préférentiellement au niveau des adipocytes. La valeur du CIF traduite en mW/cm<sup>2</sup> (extraction moyenne d'énergie par cm<sup>2</sup>), ainsi que la durée d'application (jusqu'à 60 minutes), sont établies par l'opérateur. Cette technologie doit garantir que la température appliquée pendant plusieurs dizaines de minutes sur la peau se maintienne dans des températures basses modérées et contrôlées ; le système de ce fabricant comporte un contrôle interne par des capteurs thermoélectriques apposés pendant l'application sur la zone cutanée traitée. La température atteinte en 60 minutes dans la couche sous-cutanée pourrait descendre jusqu'à + 07°C, alors que le derme demeurerait à des températures supérieures à + 10°C, selon une étude (15). À noter qu'il s'agit de valeurs sans commune mesure avec d'autres techniques basées sur l'action du froid<sup>3</sup>.

Après arrêt du vide et retrait de l'appareil, un massage manuel de quelques minutes a pour but de dé-rigidifier et de réchauffer la zone traitée et d'atténuer l'érythème réactionnel.

L'hypothèse d'un mécanisme d'action a été avancée par les concepteurs de cette technique : les adipocytes seraient plus sensibles au froid que les autres cellules de l'organisme et une infiltration inflammatoire péri-adipocytaire résultant du stress thermique généré (avec cristallisation des triglycérides) (8) permettrait la libération des cytokines et des médiateurs de l'inflammation avec apparition locale d'une panniculite lobulaire dans les 30 jours, ruptures de la membrane et apoptose des adipocytes, sans lésion des tissus adjacents (11, 12). L'élimination des cellules adipeuses mortes en trois à quatre mois suivrait le processus normal de phagocytose par les macrophages et transport cellulaire (16), sans augmentation importante des taux sériques de lipides (10). L'efficacité est appréciée par mesures manuelles à l'étrier ou des photographies, simples ou en 3-D (17) ou par échographies (13). Les promoteurs de la technique préconisent de traiter successivement plusieurs zones du corps pour remodeler la silhouette et revendiquent environ 25-30 %<sup>4</sup> de fonte graisseuse locale par destruction des cellules graisseuses, non obtenue selon eux par des régimes alimentaires.

Toutefois, dans son rapport de 2016, l'ANSES conclut qu'un effet suivant la voie physiopathologique revendiquée n'a pas encore été formellement démontré pour la cryolipolyse (1). Elle souligne que la revendication d'efficacité de la technique se base sur des données issues d'études de qualité insuffisante (prospectives non contrôlées et de petite taille ou rétrospectives). Elle ajoute que la tolérance à moyen et long termes n'a pas non plus été étayée par les données cliniques disponibles.

Selon ses concepteurs, la cryolipolyse n'est pas préconisée sur la cellulite ou peau d'orange mais sur des zones localisées de stockage de cellules adipeuses le plus souvent visibles sous forme de lipodystrophies en « bourrelets » : poignées d'amour, abdomen, cuisses (culotte de cheval, inté-

<sup>2</sup> Ce dispositif est un DM actif non invasif avec traitement par échange de chaleur selon l'annexe IX de la directive 93/42/CEE du 14 juin 1993.

<sup>3</sup> D'autres techniques sont basées sur l'action du froid sur le corps comme en médecine la **cryothérapie** à l'azote liquide qui agit à - 196°C et est utilisée par contact focalisé dans des indications thérapeutiques de destruction de tissus pathogènes ou de lésions tissulaires (10). La cryolipolyse ne s'apparente pas non plus dans ses finalités et ses modalités d'utilisation à la **cryothérapie corps entier**, autre technique « non conventionnelle » qui utilise le froid mais par air pulsé ou azote liquide, sur l'organisme entier dans une chambre ou un caisson, créant un choc thermique intense, très bref (quelques minutes) visant principalement des effets analgésiques et anti-inflammatoires à des fins thérapeutiques, sportives et de bien-être, sans visée esthétique.

<sup>4</sup> <http://fr.coolsculpting.com/what-is-coolsculpting/fat-reduction-vs-weight-loss/>.

rieur des cuisses), bras, aisselles, pectoraux chez l'homme, double menton ; elle ne s'adresse pas aux personnes obèses, mais plutôt à des personnes adultes des deux sexes, actives, jeunes ou d'âge mûr, pour qui l'image corporelle est importante et qui souhaitent corriger des « défauts localisés » (18).

### 1.2.2 Recommandation aux fabricants émanant de la FDA

Dans un document daté de 2011 intitulé « *Guidance for Industry and FDA Staff: Contact Cooling System for Aesthetics Use* »<sup>5</sup> (6), l'agence de régulation américaine, la FDA, a effectué une analyse des risques pour ce type particulier d'appareils thermoélectriques et ainsi identifié les six catégories suivantes de risques potentiels pour la santé lors de l'utilisation des appareils de cryolipolyse :

- inconfort, douleur, atteinte de la sensibilité cutanée ;
- blessure thermique : atteinte tissulaire par un refroidissement non contrôlé ;
- réponse systémique au froid ;
- choc électrique ;
- réponse inflammatoire ou à en réaction à un agent externe ;
- erreur d'utilisation.

Cette recommandation a pour objectif de sensibiliser les fabricants sur ces risques identifiés afin de garantir - avec une assurance raisonnable - la sécurité et l'efficacité des appareils de cryolipolyse dans la conception et les systèmes de contrôle des appareils axés sur l'évitement et le contrôle de ces problématiques. Il spécifie également les informations à apporter aux opérateurs dans la notice d'utilisation, y compris les précautions et les contre-indications, ainsi que les avertissements relatifs aux risques potentiels pour la sécurité, la description d'effets indésirables graves possibles (la relation causale n'a pas besoin d'être prouvée) et les mesures à prendre le cas échéant.

La FDA a finalement classé les appareils de cryolipolyse en DM de classe II.

### 1.2.3 Éléments actualisés sur la pratique de la cryolipolyse

La recherche d'informations sur Internet montre que cette technique est maintenant largement implantée en France et que de multiples appareils de cryolipolyse existent sur le marché européen et français (CryoSlim<sup>®</sup>, Cristal<sup>®</sup>, Freeze Sculptor 2<sup>®</sup>, Micool<sup>®</sup>, etc.)<sup>6</sup>. Le caractère non invasif, la rapidité d'exécution sont des atouts qui expliqueraient la pénétration très rapide sur le marché de l'esthétique de la cryolipolyse. Le coût d'une séance de cryolipolyse en France semble varier d'un opérateur à un autre, tout en se comptant en centaines d'euros, mais serait moins élevé que la chirurgie esthétique de liposuction / aspiration.

La firme Zeltiq Aesthetics Inc. a conçu plusieurs applicateurs modelés selon l'anatomie des zones à traiter afin d'améliorer la pression de contact entre l'appareil et la surface corporelle cible (19), et huit localisations anatomiques avec les types d'applicateurs disponibles dans le système CoolSculpting ont été successivement autorisés par la FDA entre 2012 et 2017, chacun autorisant une modulation de la force de pression exercée sur les tissus selon la conformation anatomique de la zone à traiter. Il s'agit de l'abdomen, du bras, de la cuisse (culotte de cheval et partie postérieure), du flanc (poignées d'amour), du dos, du sous-menton et du pli du soutien-gorge<sup>7</sup> (20).

À côté de cet appareil « historique », d'autres modèles d'appareils de cryolipolyse sont rapidement apparus, notamment de fabrication asiatique (Corée du Sud) (21), proposant aussi des localisa-

---

<sup>5</sup> Traduction : système de refroidissement par contact à visée / usage esthétique 21 CFR 878.4340, code produit OOK.

<sup>6</sup> Il ne s'agit là que d'exemple d'appareils et cette liste, non exhaustive, n'a pas vocation à recenser et présenter tous les appareils présents actuellement sur le marché français.

<sup>7</sup> Cette société a été rachetée en avril 2017 par la firme Allergan qui commercialise Botox<sup>®</sup> et qui souhaitait ainsi accroître son périmètre dans les techniques esthétiques de remodelage du corps.

tions multiples. Les caractéristiques du traitement ont aussi évolué ces dernières années, avec utilisation d'un froid plus intense de - 15°C et plus court (30-45 minutes) (19). En France, un deuxième appareil de cryolipolyse, l'appareil CRISTAL<sup>®</sup> de la société Deleo SAS (83700 Saint-Raphaël) a été déclaré comme DM de classe IIa à l'ANSM depuis le 13 octobre 2015. Deleo propose cinq pièces à main « afin de permettre de traiter toutes les parties du corps » : menton, bras, genoux, pli du soutien-gorge, abdomen, « poignées d'amour », « culotte de cheval » et la température du système s'abaisse à - 8°C, la peau ayant été préalablement protégée par un gel alcool-glycériné et une lingette de protection.

Les divers appareils de cryolipolyse sont utilisés par des médecins et par d'autres professions du domaine de l'esthétique et du bien-être. Il existe également à la vente sur Internet des petits appareils à usage domestique revendiquant une activité de cryolipolyse à visée d'amincissement.

### ► Indications anatomiques récentes

Trois nouveaux sites anatomiques ont fait principalement l'objet de publication depuis 2015 : le thorax (pectoraux) chez l'homme, le menton et les bras. Ces localisations appellent les commentaires suivants.

#### Utilisation dans la pseudogynécomastie chez l'homme

La pseudogynécomastie masculine correspond à une hypertrophie de la poitrine non glandulaire constituée uniquement de tissu graisseux sous-cutané qui, lorsqu'elle est prononcée, devient visible et peut être vécue péjorativement. Ainsi, cette localisation thoracique de graisse chez l'homme a été proposée récemment à la cryolipolyse sous l'égide d'un fabricant (22), puis pratiquée avec des appareils d'autres marques (23).

#### Utilisation sur les bras

De la graisse sous-cutanée peut s'accumuler sur la partie postérieure du bras, en proximité des muscles triceps.

Pour le système CoolSculpting<sup>®</sup>, l'applicateur adapté à cette localisation a fait l'objet d'une autorisation par la FDA en 2016. Dans l'analyse des risques, la survenue possible de troubles nerveux locorégionaux après un acte sur le bras a été envisagée, du fait d'une innervation importante du membre supérieur chez l'homme pour permettre la fonction motrice et préemptive de cette partie du corps. En effet, le nerf radial passe au niveau du creux axillaire du bras et certaines de ses branches se ramifient dans le bras et l'avant-bras pour innerver les divers muscles permettant les mouvements et la préemption de la main ; de même, le nerf cubital (ou nerf ulnaire), responsable de la fonction motrice de la main et de la fonction sensorielle du toucher digital, chemine à la face interne du bras. Selon le positionnement de l'appareil de cryolipolyse, une compression du bras obtenue par l'opération de vide visant à enserrer le tissu adipeux peut engendrer une compression d'un nerf ou d'une branche nerveuse. Elle se traduit alors par une douleur, une atteinte de la sensibilité et/ou une faiblesse pour réaliser un mouvement ou une portée manuelle. Afin d'éviter les zones à risque nerveux, le positionnement de l'applicateur de cryolipolyse doit être précautionneux (24).

D'autres types d'appareils de cryolipolyse sont également utilisés pour les bras comme l'appareil Micool<sup>®</sup> de la société Hironic (25).

#### Utilisation dans la zone sous-mentonnière

Le traitement par cryolipolyse a pour but de diminuer l'aspect de double menton résultant de l'accumulation de graisse sous-cutanée sur les faces antérieure et latérales du cou.

Cette zone anatomique est largement innervée (nerf lingual, branches du nerf facial tels le rameau mandibulaire marginal ou nerf mentonnier), d'où le risque de paresthésie ou de neuropathie pos-

sibles en cas d'intervention dans cette zone (26). De plus, les glandes salivaires sous maxillaires (glandes exocrines endocriniennes) et des vaisseaux importants comme les veines jugulaires interne et faciale, ainsi que les artères carotide et faciale, y sont localisés. L'analyse des risques établie par la firme Zeltiq (2015), pour un applicateur de petite taille dédié au menton, rapporte la possibilité d'atteinte des fonctions sécrétrices des glandes qui participent à la production de la salive, après un acte de cryolipolyse, entraînant une hyposialie ou une inflammation (sialadénite). Selon plusieurs auteurs, une réaction inflammatoire douloureuse et un œdème peuvent survenir après cryolipolyse dans cette zone et durer quelques semaines (27, 28).

### ► **Notices d'information des fabricants disponibles sur Internet**

#### **Notice d'information CoolSculpting® (Zeltiq Aesthetics)**

La notice d'information du DM CoolSculpting® du fabricant Zeltiq, rédigée en anglais, datée de 2017, à destination de la personne allant avoir une cryolipolyse réalisée avec ce DM contient une rubrique des contre-indications et une des effets secondaires connus.

#### *Contre-indications à la cryolipolyse*

La notice d'information aux usagers pour CoolSculpting®, datée de 2017, fournit une liste conséquente de conditions qui rendent l'acte de cryolipolyse inapproprié (13). Ces contre-indications à la cryolipolyse sont émises au regard du mécanisme d'action qui fait appel à un froid intense et prolongé sur les tissus :

- sensibilité connue au froid comme l'urticaire au froid, l'hémoglobulinémie paroxystique froide, maladie de Raynaud, engelures ;
- sensibilité connue ou allergie à l'alcool isopropylique, au propylène glycol, au fructose ou à la glycérine ;
- circulation périphérique altérée dans la zone à traiter ;
- douleur nerveuse telle que la névralgie post-herpétique ou la neuropathie diabétique ;
- sensation de peau altérée ;
- plaies ouvertes ou infectées ;
- troubles de la coagulation ou utilisation simultanée d'anticoagulants ;
- chirurgie récente ou tissu cicatriciel dans la zone à traiter ;
- hernie dans ou à proximité du site de traitement ;
- affections cutanées telles que l'eczéma, la dermatite ou les éruptions cutanées dans la zone à traiter ;
- appareil implantable actif tel qu'un stimulateur cardiaque ou un défibrillateur ;
- douleur chronique ;
- trouble d'anxiété.

Cette notice prévient aussi que CoolSculpting® n'est pas un traitement de l'obésité ou une solution pour la perte de poids et ne remplace ni les méthodes traditionnelles comme un régime et l'exercice physique, ni la liposuction.

#### *Effets secondaires*

La notice présente les natures suivantes d'effets indésirables possibles avec le DM (cf. Tableau 1).

**Tableau 1. Présentation des effets indésirables dans la notice d'information du DM CoolSculpting®**

Période de survenue	Localisation	Type d'effet indésirable	Durée
Pendant l'acte	Site de traitement	Sensation de traction, de tiraillement et de pincement léger Froid intense, picotements, sensation de piqûre, douleurs, crampes	Pendant toute la procédure
Immédiatement après	pendant ou immédiatement après le traitement  Site de traitement Bords de la zone de traitement	Rougeur et fermeté Blanchiment passager et/ou légère ecchymose Picotements et sensation cuisante Brûlure (gelure) du 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> degré Symptômes vasovagaux : vertiges, étourdissements, nausées, bouffées vasomotrices Transpiration ou évanouissement Induration sous-cutanée : dureté généralisée et/ou discrète Nodules dans la zone de traitement, accompagnés de douleur et/ou d'inconfort Hyperpigmentation avec coloration foncée de la peau Hernie : formation d'une nouvelle hernie ou aggravation d'une hernie existante	résolution spontanée réparation chirurgicale nécessaire
1 à 2 semaines après	Si acte dans zone sous-mentonnière	Rougeur, ecchymose et enflure Fragilité, crampes et douleurs Démangeaisons, sensibilité de la peau, picotements et engourdissement Sensation de gonflement à l'arrière de la gorge après traitement, diminution de la sécrétion salivaire (glande sous-mandibulaire), sécheresse buccale Atteinte des nerfs hypoglosse ou mentonnier suite à l'exposition au froid : faiblesse de la lèvre inférieure	Quelques semaines  L'engourdissement peut persister plusieurs semaines
2 à 5 mois après		Hyperplasie paradoxale  Douleur d'apparition tardive	Permanente (chirurgie correctrice nécessaire) Résolution après plusieurs semaines

## Notice d'information patient CRISTAL® (DELEO)

Plusieurs notices d'information à destination du public pour ce DM de cryolipolyse ont été retrouvées sur Internet. La version la plus récente disponible au jour de l'évaluation (V3 10082016) (29) donne les informations suivantes (Tableau 2).

Tableau 2. Présentation des effets indésirables dans la notice d'information du DM CRISTAL®

Période de survenue	Localisation	Type d'effet indésirable	Durée
Pendant l'acte	Site de traitement	Sensation de traction et de pincement de la peau Endolorissement	Pendant toute la procédure
Immédiatement après	Pendant ou immédiatement après le traitement Site de traitement	Sensation de fatigue Rougeurs, petites ecchymoses, enflures (tous légers) Sensation d'engourdissement de la zone traitée	Disparaissent naturellement dans les heures ou les jours qui suivent
Limites de la cryolipolyse	Limitée au traitement des excès de graisse (bourellets) localisés N'est ni un traitement de la cellulite ni un substitut au régime		

Cette notice précise que la cryolipolyse Cristal® est un acte médical, réalisé sous contrôle d'un médecin. Elle relate par ailleurs l'absence de contre-indications à la technique et une innocuité prouvée par plusieurs études cliniques, avec aucune complication sévère survenue sur 1 200 zones traitées.

## 1.3 Contexte juridique

### 1.3.1 Coexistence d'appareils de cryolipolyse relevant de statuts distincts

Coexistent actuellement sur le marché français des appareils de cryolipolyse ayant le statut de DM avec un marquage CE « médical » et déclarés à l'ANSM (appareils CoolSculpting® et Cristal®, cf. *supra*) et d'autres mis sur le marché en tant que « simples » appareils électriques. Cette situation, a plusieurs explications :

- la directive européenne 93/42/CE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux (14), a instauré un régime déclaratif, prévoyant la délivrance d'un marquage CE médical aux DM en vue de leur mise sur le marché, non déterminée par une autorisation préalable délivrée par une autorité compétente comme pour les médicaments, mais par une déclaration du fabricant ou son représentant auprès de cette autorité. Ce marquage est associé à une catégorisation des DM en classes I, IIa, IIb et III suivant des règles d'estimation de niveau de risque. S'agissant des DM de classe IIa (et des niveaux de risque supérieurs des classes IIb et III), l'apposition du marquage CE par le fabricant est soumise à la délivrance préalable d'un certificat d'examen CE par un organisme habilité (dit notifié) qui vérifie la conformité aux exigences essentielles de la classe correspondante (art. R.5211-39 à R.5211-50 du CSP). Cette directive ne s'applique pas aux dispositifs à finalité esthétique ;
- la législation prévoit que - outre le critère du mode d'action principal - les dispositifs médicaux se définissent par la finalité médicale à laquelle le destine le fabricant. En droit français, l'article L. 5211-1 du CSP dispose ainsi que : « on entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière ou produit (...) **destiné par le fabricant** à être utilisé chez l'homme à des fins médicales (...) » :

- de ce fait, si un fabricant considère que la finalité de son appareil de cryolipolyse est médicale, il doit, pour mettre cet appareil sur le marché en classe IIa, obtenir un marquage CE « médical » auprès d'un organisme habilité, puis le déclarer auprès de l'autorité compétente (l'ANSM en France), qui s'assure de la conformité à la réglementation des DM mis en service par une surveillance du marché ;
- par contre, si un fabricant estime que son appareil de cryolipolyse n'a pas de destination médicale mais a une visée esthétique, il relève du régime général des appareils électriques dont les activités sont encadrées au plan national, y compris en matière de sécurité sanitaire, par le code de la consommation, qui précise dans son article L. 421-3 que : « Les produits et les services doivent présenter, dans des conditions normales d'utilisation ou dans d'autres conditions raisonnablement prévisibles par le professionnel, la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre et ne pas porter atteinte à la santé des personnes ». Les appareils électriques doivent se conformer à la Directive 2014/35/UE sur la sécurité électrique (qui exclut les DM avec un marquage CE « médical »), transposée en droit français par le décret 2015-1083 du 27 août 2015 ; ce décret dispose que lorsque le matériel électrique respecte les objectifs de sécurité, vérifiés par une procédure d'évaluation de la conformité, les fabricants établissent une déclaration UE de conformité et apposent le marquage CE (art. 4). Il s'agit dans ce cas d'un auto-marquage.

Au total, on constate donc que le niveau d'exigences à des fins de préservation de la santé des personnes des appareils (en l'occurrence de cryolipolyse), suit la destination (médicale ou esthétique) décidée par le fabricant, et n'est pas établi sur des référentiels équivalents entre DM (notamment à partir de la classe IIa) et appareils électriques, alors qu'il s'agit de la réalisation de la même intervention, faisant appel à une technologie par le froid sur le corps humain et avec le même objectif de diminution de zones graisseuses.

### 1.3.2 Coexistence de différents encadrements dans le domaine de l'esthétique

Il existe en France pour les activités à visée esthétique une hétérogénéité d'encadrement selon la catégorie de l'intervention entreprise sur le corps humain, l'opérateur ou la nature des produits. Les professionnels réalisant une activité à visée esthétique peuvent relever de professions de santé (chirurgie esthétique, médecine esthétique...), ou d'autres professions : professionnels de l'esthétique et du bien-être, tatoueurs... Au sein de l'encadrement de la profession des médecins, la chirurgie esthétique relève en plus de dispositions spécifiques (articles L. 6322-1 et suivants du CSP) qui comportent notamment une obligation d'information des personnes relative aux données « des conditions de l'intervention, des risques et des éventuelles conséquences et complications ». En France, la cryolipolyse est pratiquée par plusieurs opérateurs, dont des médecins esthétiques et des esthéticiens, qui relèvent donc d'encadrements différents.

La cryolipolyse à finalité esthétique étant un acte externe non chirurgical effectué par un appareil faisant appel à une technique thermoélectrique considérée comme non invasive et n'utilisant *a priori* ni produit de santé ni produit cosmétique, les règles relatives à la chirurgie esthétique, à la médecine esthétique et aux produits cosmétiques ne peuvent donc pas être applicables aux appareils de cryolipolyse et aux actes associés.

### 1.3.3 Situations des techniques de lipolyse

Le « Rapport sur les actes à visée esthétique » de la DGS (30) datant de décembre 2008 avait établi un état des lieux de l'importance grandissante des actes pratiqués à visée esthétique en France, de la diversité des techniques et des méthodes proposées au public / usagers, de l'hétérogénéité des formations des personnes (professionnels de santé et non-professionnels de santé) exerçant dans le domaine de l'esthétique, du manque de connaissance de ces pratiques, ainsi que de leur faible encadrement.

En conséquence, l'article 61 de la loi dite « Hôpital, Patients, Santé, Territoires » du 21 juillet 2009 a introduit des dispositions, codifiées aux articles L. 1151-2 et L. 1151-3 du CSP, qui permettent respectivement un encadrement et une interdiction de ces pratiques à visée esthétique (hors chirurgie esthétique).

Suite à cette loi, la HAS a été saisie par la DGS dans le cadre de l'article L.1151-3 du CSP en juin 2010 pour évaluer la dangerosité des différentes techniques de lyse adipocytaire (lipolyse) suite au signalement de complications graves survenues lors de la réalisation de ces techniques. La HAS a rendu le 17 décembre 2010 ses conclusions<sup>8</sup> sur les techniques de lyse adipocytaire en distinguant les techniques invasives des techniques non invasives utilisant des agents physiques externes (telle la cryolipolyse mais qui - trop récente en France - ne faisait pas partie des techniques évaluées en 2010). Suite à cet avis, le décret n°2011-382 du 11 avril 2011 a interdit les techniques de lyse adipocytaire, en distinguant les techniques invasives sur l'argument de la présence d'un danger grave qu'elles représentaient pour la santé humaine (article 1 du décret) et les techniques non invasives (utilisant des agents physiques externes) en raison de la suspicion de danger grave qu'elles représentaient (article 2). Le décret n°2011-382 a fait l'objet d'un recours en annulation devant le Conseil d'État (CE). Dans sa décision datée du 17 février 2012, le CE<sup>9</sup> a annulé l'article 2 du décret relatif à l'interdiction des techniques externes, mais a rejeté la demande d'annulation de l'interdiction des techniques à caractère invasif (article 1) en raison de l'existence d'une « suspicion de danger grave ».

Après cette décision, le Ministère de la santé et des solidarités a mis à la disposition du public des informations détaillées *via* des fiches accessibles sur son site Internet permettant de connaître les techniques interdites (31), mais aussi les effets indésirables connus des principales techniques externes (32). Dans ces mêmes pages de son site, il incite également le public à faire état de la survenue d'effets indésirables suite à des actes de lyse adipocytaire, en adressant une déclaration :

- auprès de l'agence régionale de santé (ARS) territorialement compétente si l'acte n'a pas été réalisé par un professionnel de santé ;
- sur le portail de signalement des événements sanitaires indésirables « signalement-sante.gouv.fr », s'il a été réalisé par un professionnel de santé.

En effet, le ministère rappelle que l'application de la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé a intégré dans la réglementation les notions d'événement sanitaire indésirable et d'événement indésirable grave associé à des soins (EIAS), qui nécessitent une déclaration ou un signalement aux autorités. Le CSP définit l'EIAS comme : « Un événement indésirable grave associé à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements, d'actes médicaux à visée esthétique ou d'actions de prévention est un événement inattendu au regard de l'état de santé et de la pathologie de la personne et dont les conséquences sont le décès, la mise en jeu du pronostic vital, la survenue probable d'un déficit fonctionnel permanent, y compris une anomalie ou une malformation congénitale » (art. R.1413-67).

---

<sup>8</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/avis\\_techniques\\_lipolyse.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/avis_techniques_lipolyse.pdf).

<sup>9</sup> Décision CE no 349431, 349432, 349433, 349434, 350058, 350067, 350083 et 350125 du 17 février 2012.

## 2. Champ d'évaluation

Le périmètre de l'évaluation de la HAS porte sur la recherche d'une éventuelle dangerosité de l'acte de cryolipolyse estimée à travers la recherche la plus exhaustive possible, l'identification et le recensement des effets indésirables (EI) susceptibles de résulter de l'utilisation de la technique de cryolipolyse à visée esthétique.

Cette évaluation ayant pour objectif principal de décrire les dangers avérés, il s'agira de caractériser et de classer les informations recueillies en utilisant des référentiels du domaine de la vigilance sanitaire.

Le protocole d'évaluation a été établi selon la structuration PICOTS (*Patient, Intervention, Comparator, Outcomes, Time, Study design*) par les critères suivants :

<b>Patient / usager cible</b>	Personne (genre humain) ayant eu recours à un acte (au moins) de cryolipolyse
<b>Intervention</b>	Acte de cryolipolyse à visée esthétique Toute localisation anatomique Tout opérateur
<b>Comparateur</b>	Pas de comparateur
<b>Critères de jugement</b>	Tolérance : tout effet indésirable survenu avec la pratique d'un acte de cryolipolyse Catégorisation par la nature, l'intensité, la fréquence et la gravité, le cas échéant
<b>Délai</b>	Survenue dès le début de l'acte de cryolipolyse et sans délai limitatif, soit : <ul style="list-style-type: none"><li>• pendant l'acte de cryolipolyse ;</li><li>• au décours de l'acte ;</li><li>• au long cours dans les semaines et les mois suivant l'acte.</li></ul>
<b>Schéma d'étude</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tous types d'études : essai comparatif, cohorte prospective ou rétrospective, description de cas, revues générale ou systématique ;</li><li>• Données issues de signalements, d'enquêtes, de bases de données ou registres, retours d'expérience, rapports/avis institutionnels, etc.</li></ul>

Étant précisé que :

- l'acte de cryolipolyse est considéré seul, à l'exclusion de toute utilisation combinée avec une autre modalité de lipolyse (comme l'utilisation d'un laser), sauf si le protocole de l'étude ou les informations collectées permettent d'isoler l'effet de l'acte de cryolipolyse de l'effet de l'interaction des deux techniques ;
- les situations dans lesquelles la personne s'est prêtée à plusieurs séances de cryolipolyse, sont prises en considération (éventuel effet cumulatif).

Le protocole d'évaluation peut être résumé au travers des questions suivantes :

- Q1/ Quels sont les événements qui, déjà connus par les études cliniques et les premières données de surveillance après commercialisation d'un appareil de cryolipolyse, sont considérés comme des effets indésirables (EI) attendus ? Notamment par le mécanisme d'action

thermoélectrique utilisé et/ou la temporalité de survenue, ainsi que la localisation anatomique, l'intensité et la fréquence de ces EI.

- Q2/ À rebours, existe-t-il des effets indésirables d'un acte de cryolipolyse rapportés par la littérature ou la pratique (professionnels, usagers et patients, organismes publics) qui soient inattendus par leur nature, leur intensité, leur fréquence ou leur gravité et à quelle(s) cause(s) pourrait-on les associer ?

Dans les données identifiées, les informations concernant un lien possible entre les EI identifiés et un mésusage, ainsi que le caractère éventuellement évitable de certains EI, seront recherchées et rapportées.

- Q3/ Existe-t-il des conditions de réalisation de l'acte de cryolipolyse susceptibles de garantir au mieux la sécurité de cet acte en matière de paramètres techniques, de modèles d'appareils, de formation de personnel à la technique, etc. ?

Dans les données identifiées les informations décrivant les modalités de réalisation d'un acte de cryolipolyse ou une situation particulière en lien avec un EI seront recherchées et rapportées.

### 3. Méthode d'évaluation

La méthode d'évaluation utilisée dans ce rapport par la HAS est fondée sur :

- les données issues de l'analyse critique des données de sécurité identifiées par une recherche documentaire systématique, suivie d'une sélection sur des critères explicites ;
- celles issues de bases de données dédiées à la vigilance (américaine, européennes dont française), des cas signalés par le demandeur, des dernières données publiées sur le premier appareil de cryolipolyse, et de données recueillies auprès d'assureurs ;
- les points de vue argumentés des participants (représentants des professionnels de santé ou du domaine de l'esthétique et du bien-être, de patients, d'usagers et/ou de consommateurs d'actes d'esthétique...) à la consultation publique.

#### 3.1 Recherche documentaire et sélection

##### 3.1.1 Bases automatisées de données bibliographiques

Ont été interrogées :

- la base de données Medline ;
- la Cochrane Library.

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française.

Le Tableau 3 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données *Medline*.

**Tableau 3. Stratégie de recherche dans la base de données Medline**

Type d'étude / sujet		Période
	Termes utilisés	
	Cryolipolyse à visée esthétique	01/2007 – 03/2018
Étape 1	((Lipolysis OR Cellulitis OR cellulite OR fat reduction OR Subcutaneous Fat)/ti,ab OR (Subcutaneous Fat OR "Lipolysis"/de)) AND ((Cools OR cool OR Cold OR Cooling OR cryolysis)/ti,ab OR Cryotherapy/de) AND (Cosmetic Techniques/de OR (cosmetic technique OR cosmetic treatment* OR Body Contouring)/ti,ab))) OR (cryolipolysis OR CoolSculpting OR fat freezing OR cold-induced lipolysis)/ti,ab	

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ;

La recherche initiale a été faite en août 2017 sur la période de janvier 2007 à juillet 2017, puis une veille bimensuelle a été maintenue jusqu'à la validation du document par le Collège de la HAS. Le nombre total de références obtenues par interrogation de cette base de données bibliographiques est 122.

Aucune référence supplémentaire n'a été identifiée dans la Cochrane Library.

### 3.1.2 Recherches bibliographiques complémentaires

Ont été interrogés les sites Internet d'agences d'évaluation de technologies de santé, de structures gouvernementales ou internationales et de sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (françaises et étrangères) et en fonction des modalités de recherche propres à chacun : consultation de la liste des publications et/ou requête dans le moteur de recherche. Cette recherche s'est faite en août 2017. Une veille documentaire a également été réalisée sur ces sites. La liste des sites internet consultés figure en Annexe 1.

Ont fait également l'objet d'un examen systématique les références bibliographiques des publications lues *in extenso* et le sommaire des derniers mois des principaux journaux du domaine.

Dix-neuf références ont été ainsi sélectionnées.

### 3.1.3 Sélection des documents identifiés

La recherche bibliographique systématisée présentée ci-dessus, a permis d'identifier 141 documents.

#### ► Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique

Dans un premier temps, une sélection a été faite sur titre et résumé de ces 141 documents. Les articles devaient répondre aux critères de sélections énoncés dans le tableau PICOTS du chapitre 2 précédent et plus particulièrement aux critères suivants :

- critère n°1 : publication sur la technique de cryolipolyse à visée esthétique chez l'être humain ;
- critère n°2 : relater la réalisation d'actes de cryolipolyse en fournissant des informations sur leur tolérance / sécurité et les effets indésirables survenus pendant l'acte et/ou postérieurs à l'acte.

En cas de doute sur le contenu exact de l'article, les documents étaient retenus pour une lecture *in extenso*. À l'issue de cette première sélection, 80 documents ont été conservés.

À noter qu'aucun essai clinique comparatif randomisé ayant comme objectif principal l'évaluation de la tolérance de la cryolipolyse n'a été trouvé dans la littérature à l'issue de la première sélection.

#### ► Seconde sélection

Dans cette seconde étape de sélection, ont d'abord été exclues les études prises en compte par l'ANSES dans son rapport de décembre 2016 (1), qui émanaient d'une recherche systématique détaillée dans le rapport et appliquée jusqu'en juin 2015. L'analyse actuelle n'a donc retenu que les publications de la littérature scientifique postérieures et non analysées par l'ANSES. Ces publications ont ensuite été soumises aux critères de sélection suivants.

La cryolipolyse étant une technique à visée esthétique d'apparition récente, la sélection des données pour l'évaluation de la sécurité ne pouvait être limitative. Dans un objectif d'exhaustivité, les publications issues de la première sélection ont fait l'objet d'une lecture *in extenso* quel que soit leur format, notamment revue générale ou revue systématique, article original relatif à une étude clinique, rapport d'un cas clinique et lettre à l'éditeur.

S'agissant de publications décrivant des complications au décours d'actes de cryolipolyse chez une ou quelques personnes (étude de cas cliniques), aucun critère de sélection n'a été appliqué ; toutes ont été retenues (n=7).

S'agissant des autres types de documents, seuls les documents d'études originales ou de revue contenant des données chiffrées (quantitatives) sur la sécurité de la cryolipolyse ont été sélectionnés et les résultats de cette sélection sont les suivants :

- pour les revues systématiques (RS) - c'est-à-dire décrivant une méthode de recherche bibliographique avec mots clés et critères de sélection :
  - deux parmi les cinq RS étudiant l'efficacité et la sécurité de la cryolipolyse ont été conservées car elles étaient les plus exhaustives sur le nombre d'études et rapportaient les données de sécurité de façon quantitative (33, 34) ;
  - une RS relative à un effet indésirable particulier, l'hyperplasie paradoxale (HP) après cryolipolyse, publiée en 2017 a été maintenue (35) ;
  - par contre, une revue relative à la cryolipolyse de la zone sous-mentonnière (36), publiée en 2018, n'a pas été conservée car elle ne fournissait pas de données chiffrées hormis celles des trois études originales déjà identifiées par la recherche documentaire et incluses dans l'analyse détaillée de ce types d'études (chapitre 4.1.2).  
Afin d'éviter les doublons dans les EI décrits, une vérification systématique des références citées dans chacune de ces revues a été menée.
- Cet examen détaillé a conduit à rejeter toutes les revues générales (n=16) - c'est-à-dire sans recherche bibliographique systématique - car elles n'apportaient ni données chiffrées ni éléments non contenus dans les dix-sept études originales finalement conservées ;
- pour les études cliniques originales : seuls deux essais randomisés portant sur la cryolipolyse ont été identifiés : un a comparé en trois groupes la cryolipolyse à la cavitation par ultrasons et à un groupe contrôle (37), et l'autre, émanant de la même équipe égyptienne, a comparé la cryolipolyse au laser (38), mais ce dernier ne rapportant aucune information sur la sécurité a été exclu par la seconde sélection. Onze autres études originales ont été pareillement exclues au vu de l'insuffisance du report des données de tolérance et finalement dix-sept études cliniques font partie de l'analyse.

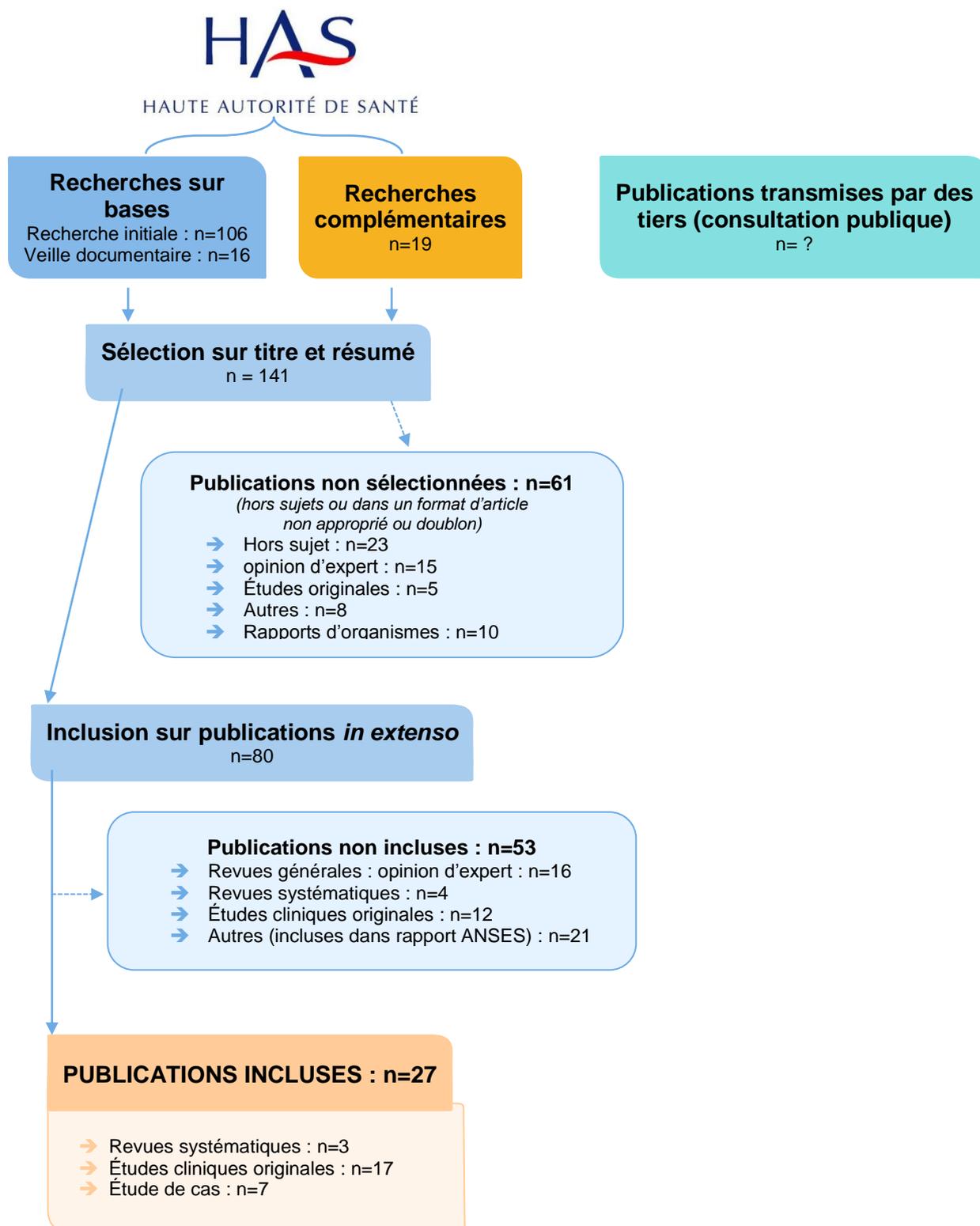
Sur cette base, 53 publications ont été exclues de la sélection à ce stade.

#### ► Résultats de la sélection

Au final, 27 publications ont été sélectionnées pour faire l'objet d'une analyse détaillée.

Les résultats de la recherche documentaire et du processus de sélection sont présentés dans le schéma ci-dessous (Figure 1).

Figure 1. Diagramme de sélection des références bibliographiques analysées.



## 3.2 Autres sources d'information

Pour cette évaluation, d'autres sources d'information ont été utilisées, soit à partir de recherche libre sur Internet soit par requêtes spécifiques auprès d'organismes : bases de données dédiées à la vigilance, données récentes sur le premier DM disponible de cryolipolyse (CoolSculpting®) cas signalés par le demandeur de cette évaluation, et données recueillies auprès de compagnies d'assurance.

### 3.2.1 Bases de données dédiées à la vigilance

Des bases de données dédiées à la matériovigilance (des DM) ou à d'autres vigilances sanitaires sont en place et ont été interrogées.

#### ► La base de données MAUDE<sup>10</sup>

Gérée aux USA par la FDA et opérationnelle depuis 1996, la base MAUDE collecte spécifiquement les déclarations des événements indésirables<sup>11</sup> survenus dans ce pays impliquant les DM. D'après les informations disponibles sur le site Internet, la base MAUDE recueille les déclarations obligatoires de la part des professionnels de santé, des fabricants et des importateurs pour les défaillances (*malfunctioned*), les décès (*death*) et les blessures graves (*serious injury*) survenus avec un DM autorisé aux USA, mais son accès est aussi ouvert aux citoyens qui peuvent y saisir les événements indésirables dont ils ont été victimes et leurs doléances pour ces mêmes dispositifs. Des interrogations régulières de cette base ont été effectuées par mots clés<sup>12</sup>, la dernière le 13 mars 2018. Cette recherche pourtant réalisée avec de multiples mots clés n'a permis de collecter des données que pour le DM de cryolipolyse fabriqué par la société Zeltiq. Il n'a pas été possible - malgré une recherche générale sur le site de la FDA - d'avoir la confirmation que cet appareil est le seul DM de cryolipolyse autorisé aux USA, ce qui demeure néanmoins une éventualité possible.

Il convient de préciser que l'exploitation des données de la base MAUDE présente des limitations en matière de qualité des données. En effet, en dehors de quelques rubriques d'identification de dates, du déclarant et du DM concerné, le format de saisie des données est en écriture libre, sans contrainte de mots-clés, de catégorisation de symptômes ou d'échelle référencée d'estimation de la sévérité des symptômes. Aucune méthode de description n'est exigée et les descriptions (verbatim) disponibles émanent de déclarants qui présentent des qualifications diverses (professionnels de santé, usagers,...) avec une formalisation et une précision des faits très différentes. En conséquence, aucune recherche structurée d'informations ne peut être réalisée, ce qui assujettit les résultats présentés au risque de non exhaustivité ou d'autres biais. Par ailleurs, les cas présentés dans cette base peuvent constituer des doublons avec des cas contenus dans des publications d'auteurs américains commentées dans le chapitre suivant. Elle donne néanmoins un éclairage par les retours d'utilisation de la cryolipolyse par les opérateurs ou les usagers dans un pays, les USA, où cette pratique est plus ancienne qu'en France.

#### ► La base EUDAMED de la Commission Européenne

La base EUDAMED de la Commission Européenne a pour objectif de centraliser les informations sur les DM, y compris les données de vigilance et de surveillance du marché au niveau européen.

La base EUDAMED n'étant pas finalisée à la date de début de l'évaluation, l'ANSM, l'agence en France en charge des produits de santé, qui gère la **base de matériovigilance française**, a été sollicitée par la HAS en octobre 2017 sur les déclarations en France relatives aux DM réalisant des

---

<sup>10</sup> Manufacturer and User Facility Device Experience ;  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>.

<sup>11</sup> MAUDE data represents reports of adverse events involving medical devices.

<sup>12</sup> Les termes utilisés pour la recherche sont : "cryolipolysis", "Cooling system", "CoolSculpting", "body contouring", "lipolysis", "fat reduction device", "subcutaneous fat reduction", "aesthetic devices", "Zeltiq".

actes de cryolipolyse. L'ANSM a fourni les données en date du 12 janvier 2018 présentées au chapitre 4.2.1 L'ANSM a également interrogé les autres agences européennes sur les données (mise en service et vigilance) concernant les appareils de cryolipolyse ayant le statut de DM.

### ► **Données françaises sur les Évènements Indésirables graves Associés à des Soins**

Comme les bases citées ci-dessus ne renseignent que les EI consécutifs à des actes de cryolipolyse réalisés avec des appareils considérés comme des DM par leur fabricant, l'évaluation a aussi recherché les informations issues d'autres bases de données participant à la sécurité sanitaire en France.

Ceci a été le cas du dispositif national des vigilances mis en place pour faciliter les déclarations des événements sanitaires indésirables par la création du portail unique de signalement<sup>13</sup>. Comme mentionné précédemment, ce dispositif concerne notamment les Évènements Indésirables graves Associés à des Soins (EIAS).

Cette disposition étant très récente, et afin d'obtenir les données relatives aux interventions de cryolipolyse antérieures à sa mise en place, deux actions ont été menées en parallèle :

- à la HAS, une sollicitation interne d'interrogation de la **base de données REX** (retour d'expérience, partie I de 2008-2015 et partie II débutant en 2016) pour la chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique (PLASTIRISQ), cette base ayant comme finalité l'accréditation des chirurgiens plasticiens. Cette interrogation a été réalisée en novembre 2017 ;
- une **interrogation de l'ensemble des ARS** (participant au dispositif national des vigilances) selon la procédure centralisée mise en place en 2017 au niveau ministériel, et sur la base d'un questionnaire semi-ouvert (cf. Annexe 3). Ainsi, la HAS a adressé sa demande à la DGS le 17 novembre 2017, pour des réponses des ARS attendues pour le 26 janvier 2018. Le dossier a été validé par le Comité national de pilotage des agences régionales de santé le 22 décembre 2017 et l'instruction du 1<sup>er</sup> décembre a été finalement envoyée par courriel aux Directeurs général des ARS le 17 janvier 2018. Une relance a été effectuée le 9 février 2018 auprès des quatre ARS qui n'avaient pas répondu à la demande.

### **3.2.2 Données récentes sur le DM CoolSculpting®**

Une recherche libre sur Internet a fourni des données informatives et actualisées en matière de sécurité de l'appareil CoolSculpting® de la part de l'autorité compétente aux États-Unis et du fabricant (Zeltiq Aesthetics).

### **3.2.3 Informations issues de la demande d'évaluation**

La DGS avait joint à sa demande trois signalements consécutifs à des actes de cryolipolyse provenant d'autorités de police judiciaire ou d'instances ordinales. Des informations détaillées sur les événements signalés ont été recherchées par la HAS auprès des déclarants pour les besoins de cette évaluation.

### **3.2.4 Rapports de sinistralité de compagnies d'assurance**

La HAS a directement sollicité par courrier le 17 novembre 2017 trois compagnies d'assurance : la MASCF-le Sou Médical, La Médicale de France et Axeria Iard, identifiées par elle comme assurant en responsabilité civile des professionnels de l'esthétique, afin de savoir si des recours ou des plaintes suite à des séances de cryolipolyse avaient été déposés.

Elle a également sollicité la Fédération Française de l'Assurance fédérant l'ensemble des compagnies d'assurance sur le même sujet en date du 13 décembre 2017, pour qu'elle diffuse la demande de la HAS auprès de l'ensemble de ces compagnies.

<sup>13</sup> [https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig\\_ihm\\_utilisateurs/index.html#/acc](https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/acc).

### 3.3 Consultation publique (CP) sur la cryolipolyse

La méthode utilisée à la HAS a fait l'objet de la publication en septembre 2012 d'un guide méthodologique<sup>14</sup> : « Consultation publique dans le cadre de recommandations ou d'évaluations en santé ». Le terme de « consultation publique » (CP) y est défini comme un processus au cours duquel, à partir d'un document de travail provisoire, la HAS sollicite et recueille les avis et commentaires d'un public dont elle ne sélectionne pas les participants.

La notion de « public » utilisée dans ce guide correspond à l'ensemble des acteurs intéressés par le thème mis en consultation. En l'espèce, l'acte à finalité esthétique évalué portant sur les questions de l'apparence corporelle et les techniques de remodelage, le public visé est large : personne ayant été traitée par cryolipolyse, entourage de ces personnes, professionnels de santé (notamment ceux pratiquant la cryolipolyse ou prenant en charge des complications liées à la cryolipolyse), professionnels de l'esthétique, fabricants et distributeurs des appareils, assureurs, etc...

Cette CP a pour but de compléter l'évaluation en mettant en exergue les éléments principaux relatifs à la sécurité de l'acte de cryolipolyse en France : points techniques sur les appareils de cryolipolyse (types d'appareil, systèmes de contrôle intégrés, maintenance), modalités de réalisation de l'acte (lieux, localisations corporelles, précautions prises, information des personnes, planification de séances successives au niveau individuel), formation initiale et spécifique des opérateurs, effets indésirables suspectés et toute autre information utile à la finalisation de l'évaluation.

En l'occurrence, les documents du dossier soumis à CP sont :

- le rapport provisoire d'évaluation contenant les données déjà recueillies suite à la mise en œuvre des recherches présentées ci-dessus dans les chapitres 3.1 et 3.2 ;
- un questionnaire relié à l'évaluation et au contenu du rapport d'évaluation.

Ils sont mis en consultation sur le site de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) pendant une période de 5 semaines, du 24 avril au 28 mai 2018 inclus.

Toutefois les **réponses doivent être faites à titre collectif**. Dans cette configuration, les particuliers sont invités à se rapprocher d'organisations associatives ou professionnelles et un seul avis par organisme, association, société ou institution est attendu et pris en compte. La réponse du participant devra refléter le point de vue collectif de l'organisme au nom duquel il répond et non son point de vue individuel. Tout spécialement les contributions individuelles nominatives de la part d'usagers ne sont pas recevables pour des raisons de confidentialité des données personnelles de santé et les personnes doivent se rapprocher d'une association d'usagers ou d'aide aux victimes pour apporter une contribution, sans données personnelles, à la HAS. De plus, si des personnes souhaitent faire part d'évènements indésirables susceptibles d'être liés à la cryolipolyse, elles sont encouragées à faire un signalement à l'autorité compétente comme décrit au chapitre précédent (chapitre 1.3.2).

Après la clôture de la CP, le chef de projet de la HAS en charge de l'évaluation réalise l'exploitation des informations recueillies, analyse le profil des participants et rédige une synthèse des éléments prépondérants qui est intégrée dans le rapport final. Les données sur la technique de cryolipolyse apportées par la CP et, le cas échéant, non antérieurement identifiées par la recherche réalisée seront notamment prises en compte.

### 3.4 Référentiels utilisés pour catégoriser les effets indésirables

Une fois des effets indésirables consécutifs à la cryolipolyse identifiés par les diverses modalités exposées précédemment, il s'est agi de les catégoriser afin de rendre les conclusions de cette évaluation.

<sup>14</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/11igm02\\_consultation\\_publique\\_guide\\_methodologique\\_v2\\_2012-10-18\\_14-16-44\\_998.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/11igm02_consultation_publique_guide_methodologique_v2_2012-10-18_14-16-44_998.pdf).

### 3.4.1 Définition des termes « danger grave » ou de « suspicion de danger grave »

Les termes de « danger grave » et de « suspicion de danger grave », utilisés à l'article L.1151-3 du CSP, ne font pas l'objet d'une définition légale ou réglementaire.

### 3.4.2 Qualification, classement des événements indésirables identifiés et fréquence

S'il n'a pas été identifié de définition des termes de « danger grave » et de « suspicion de danger grave » pour la santé publique dans le CSP, l'adjectif « **grave** » y est cependant associé à plusieurs notions :

- concernant les dispositifs médicaux mis en service, l'article L. 5212-2 du CSP relatif à la matériovigilance prévoit que : « Le fabricant, les utilisateurs d'un dispositif et les tiers ayant connaissance d'un incident ou d'un risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la **dégradation grave de l'état de santé d'un patient**, d'un utilisateur ou d'un tiers doivent le signaler sans délai à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé » ;
- plus largement, en vigilance sanitaire, dans les définitions de **l'événement indésirable** et de **l'effet indésirable<sup>15</sup> grave (EIG)**.

D'autre part, en médecine, la **sévérité** fait l'objet d'une définition internationale. Par ailleurs, il existe une échelle également reconnue qui s'intéresse à la **fréquence** des EI afin d'en estimer l'importance en matière de santé pour la population générale (santé publique).

#### ► Référentiels pour la notion de gravité

La définition d'EI et d'EIG a été introduite en recherche clinique (c'est-à-dire la recherche impliquant la personne humaine) et le « *Council for International Organizations of Medical Science* » (CIOMS)<sup>16</sup> en 1990 a conçu un formulaire détaillé standardisé pour la déclaration aux autorités compétentes d'un événement indésirable susceptible d'être lié à un médicament (CIOMS 1 *reporting form*<sup>17</sup>).

La définition réglementaire de l'EIG sert à décrire l'état / la situation médicale d'un patient ou son évolution constatée pour lesquels la notion de « grave » place un curseur déterminant la limite fixée comme obligatoire pour notifier aux autorités compétentes des événements importants en matière de santé personnelle et publique. En dehors de la situation de la recherche impliquant la personne humaine dont l'objectif est de cerner le risque de nouveaux produits ou d'interventions de santé, cette obligation légale de déclaration des EIG est maintenant généralisée aux divers secteurs de la santé. Ainsi, le dispositif de vigilance<sup>18</sup> répertorie dix-sept catégories différentes d'événements sanitaires indésirables. La vigilance a pour fondement l'amélioration de la sécurité sanitaire par la maîtrise des risques, en faisant évoluer les décisions sanitaires par les autorités à partir du flux d'informations « de terrain » recueillies à travers ces signalements, et un examen constant de la balance bénéfice / risque.

<sup>15</sup> Effet indésirable : lorsqu'une relation de cause à effet peut être suspectée entre un événement indésirable et un produit ou une intervention.

<sup>16</sup> Organisation internationale, non gouvernementale, sans but lucratif, créée conjointement par l'OMS et l'UNESCO en 1949. La mission du CIOMS est de faire progresser la santé publique en fournissant des conseils sur la recherche en santé, y compris l'éthique, le développement de produits médicaux et la sécurité selon <https://cioms.ch>.

<sup>17</sup> <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/05/cioms-form1.pdf> ; repris ensuite dans les standards de l'International Conference on Harmonisation (ICH).

<sup>18</sup> Arrêté du 27 février 2017 fixant la liste des catégories d'événements sanitaires indésirables pour lesquels la déclaration ou le signalement peut s'effectuer au moyen du portail de signalement des événements sanitaires indésirables : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000034150863&fastPos=2&fastReqId=2113811502&categorieLien=cid&oldAction=rechTexte>.

Sont ici présentés les référentiels en matière de vigilance dans le domaine examiné par la présente évaluation, l'**esthétique corporelle**, pour les dispositions relatives à la définition des EIG établie de la façon suivante :

- pour les **produits cosmétiques**, la définition d'un EIG (cosmétovigilance) est : « un effet indésirable (ou réaction nocive pour la santé humaine) entraînant une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, un handicap, une hospitalisation, des anomalies congénitales, un risque vital immédiat ou un décès » (art. R.5131-7 du CSP) ;
- pour les **produits de tatouage**, la définition d'un EIG est : « une réaction nocive et non prévisible, qu'elle se produise dans les conditions normales d'emploi du produit chez l'homme ou qu'elle résulte d'un mésusage, qui est de nature à justifier une hospitalisation ou entraîne une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, une invalidité, une mise en jeu du pronostic vital immédiat, un décès ou une anomalie ou une malformation congénitale » (art. L.513-10-8 du CSP) ;
- S'agissant des **compléments alimentaires**, ces derniers entrent dans le champ de la vigilance alimentaire (nutrivi-gilance) définie dans le CSP (art. R. 1323-1 du CSP). La définition d'un EIG est : « un effet indésirable qui justifie soit une hospitalisation, soit entraîne une incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire, une invalidité, une mise en jeu du pronostic vital immédiat, un décès ou une anomalie ou une malformation congénitale » (art. R. 1323-3 du CSP alinéa 2).

À travers cette présentation, il apparaît que l'**homogénéité de la définition de la gravité d'un EI** est réelle faisant référence à « un EI qui justifie une hospitalisation, ou entraîne une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, une invalidité ou un décès », avec de légères variations parfois dans les termes, liées aux éléments spécifiques de contexte.

De surcroît, la vigilance relative aux produits de tatouage<sup>19</sup>, cosmétiques<sup>20</sup> et aux compléments alimentaires<sup>21</sup> présente la pertinence d'englober dans le concept d'EI (et donc d'EIG), ceux survenus dans des conditions normales d'emploi mais également susceptibles de résulter d'un mésusage de ces produits, imputable en règle générale à l'opérateur ou à l'utilisateur. Par ailleurs, la définition de l'EIAS, qui comprend, parmi d'autres, les **actes médicaux à visée esthétique** fait mention du **caractère inattendu** de l'événement au regard de l'état de santé (et de la pathologie) de la personne.

Il est à noter que le terme d'effet a été adopté dans les définitions du domaine de l'esthétique plutôt que celui d'événement, choisi dans d'autres contextes, y compris pour les EIAS, qui recouvre un concept plus général. Ce sont donc les termes **d'effet indésirable (EI)** et **d'effet indésirable grave (EIG)** qui seront utilisés dans ce rapport concernant les réactions nocives et non recherchées faisant suite à l'utilisation de la cryolipolyse.

Dans le cadre du présent rapport, en l'absence à ce jour de définition dédiée aux actes de lipolyse qui n'appartiennent pas aux catégories répertoriées dans le CSP, **la définition des EI et EIG présentée ci-dessus** est retenue pour l'évaluation des données de sécurité recueillies sur la cryolipolyse. La justification de ce choix se base sur une logique de similitude puisque la motivation de l'acte réalisé est dans tous les cas à visée esthétique et relative à l'apparence corporelle.

---

<sup>19</sup> Art R.513-10-6 du CSP : « Effet indésirable » : une réaction nocive et non recherchée, se produisant dans les conditions normales d'emploi d'un produit de tatouage ou résultant d'un mésusage d'un tel produit.

<sup>20</sup> Les EIG, les autres effets indésirables imputables à l'utilisation normale ou raisonnablement prévisible d'un produit cosmétique et les effets susceptibles de résulter d'un mésusage de tels produits font l'objet de déclaration à l'autorité compétente, selon les dispositions des articles R. 5131-9, -10 et -11 du CSP.

<sup>21</sup> Art R.1323-3 du CSP : Effet indésirable une réaction nocive se produisant dans les conditions normales d'emploi d'une denrée alimentaire chez l'homme ou résultant d'une utilisation non conforme à sa destination, à son usage habituel ou à son mode d'emploi ou aux précautions particulières d'emploi mentionnées sur son étiquetage.

### ► Référentiel pour la notion de sévérité

Le mot « grave » n'est pas synonyme de « sévère ». Le terme « sévère » est considéré au sens médical, tel qu'utilisé en pratique clinique pour décrire l'intensité d'un symptôme / syndrome ou d'une pathologie.

Afin d'évaluer la portée des faits observés en recherche et pratique cliniques et harmoniser l'utilisation de cette notion, celle-ci a été codifiée par gradations dans une échelle, pouvant varier selon les modèles. Une échelle internationale reconnue est l'échelle CTCAE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)<sup>22</sup>] ou critères de terminologie standard pour les événements indésirables, mise en place par le *National Cancer Institute* (NCI) américain établissant des critères communs de toxicité associée (dans le temps) à la prise de médicaments ou à des procédures interventionnelles (39).

Cette classification décrit, par système physiologique, anatomique, par étiologie ou par organe, cinq grades de sévérité d'un événement indésirable :

- 1, léger ne nécessitant pas d'intervention ;
- 2, modéré, ne nécessitant qu'une intervention locale ou non invasive ;
- 3, sévère ou médicalement important (mais sans mise en jeu du pronostic vital), hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, invalidité, atteinte des capacités fonctionnelles quotidiennes ;
- 4, mise en jeu du pronostic vital, indication d'intervention urgente ;
- 5, mort liée à l'événement indésirable.

***Dans cette définition, les grades 3, 4 et 5 de sévérité présentent une convergence majeure avec la définition de la gravité utilisée dans les textes réglementaires exposés au point précédent.***

La classification de l'échelle CTCAE est déclinée en « systèmes » dont certains peuvent être affectés par la mise en œuvre d'un acte de cryolipolyse (cf. Annexe 5) :

- la peau, l'échelle inclut notamment dans les EI cutanés, l'hyperpigmentation, l'induration et l'ulcération cutanée et détaille pour chaque symptôme les éléments de sévérité selon le grade ;
- le système nerveux, avec en EI : paresthésie, névralgie, neuropathie périphérique, malaise vagal...

L'échelle CTCAE contient aussi une rubrique intitulée « lésions, intoxications et complications liées aux procédures » qui rend compte des événements pouvant survenir au décours d'une intervention de soins ou d'une procédure. Cette catégorie retient dans les symptômes à considérer les ecchymoses, brûlures, chutes, fractures, etc.

**Dans le présent rapport, la sévérité des EI identifiés par la recherche sera classée avec cette échelle CTCAE, lorsque cela sera rendu possible par la précision des éléments rapportés.** Si des actes de cryolipolyse ont été suivis de symptômes / réaction de sévérité importante (grades CTCAE 3, 4 ou 5) ayant en particulier nécessité une prise en charge hospitalière / chirurgicale et/ou un traitement pharmacologique lourd, et/ou des conséquences à long terme, la gravité sera révélée et pourra participer de l'appréciation de la dangerosité de cette technique.

### ► Référentiel pour la notion de fréquence

En matière de santé publique, il est pertinent d'estimer la fréquence **des effets indésirables** identifiés. L'appréciation de **la fréquence des EI** utilisée entre autres pour les produits de santé est basée sur la convention de l'organisation internationale *CIOMS*<sup>23</sup> qui a établi un référentiel repris depuis par les agences sanitaires, en particulier européennes. Les catégories de fréquence établies par cette convention sont les suivantes :

- effet très fréquent (> 1/10) ;

<sup>22</sup> CTCAE V5.0 27 Nov 2017.

<sup>23</sup> <https://cioms.ch/pharmacovigilance/>

- fréquent ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ;
- peu fréquent ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ;
- rare ( $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) ;
- très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

Par définition, l'estimation de la fréquence d'un EI nécessite de connaître le nombre d'occurrences de cet EI (le numérateur) et le nombre total de procédures ou de traitement (le dénominateur) ayant donné lieu ou pas à cet EI. La situation la plus aisée consiste en la mesure d'un EI au cours d'une étude clinique (prospective ou rétrospective sur base) précisant à la fois ces deux données, mais le dénominateur reste limité. S'agissant du sujet de la présente évaluation, la cryolipolyse, malgré la multiplicité des sources (cf. ci-dessus chapitre 3.1 et 3.2), en dehors des études cliniques, il n'existe pas de base ou de registre enregistrant cette activité, à l'opposé des activités à visée de soins *via* les systèmes de remboursement par l'assurance maladie. Sur ce fondement, c'est-à-dire sans notion précise du dénominateur, il sera très difficile d'estimer la fréquence des EI identifiés pour la cryolipolyse.

À noter que plus un EI est rare, plus il faut une population traitée importante pour avoir la chance de le détecter. La loi de Poisson<sup>24</sup> formalise cette affirmation comme suit : la probabilité (ou risque réel) de ne pas observer un EI pour une population traitée de N individus, est comprise entre 0 et  $3/N$ .

Enfin, cette méthode de travail respecte les principes de la recommandation EUnetHTA « *Endpoints used in Relative Effectiveness Assessment – Safety* » de 2015 (40), mais avec les limitations inhérentes au domaine de l'esthétique.

### 3.4.3 Paramètres recherchés pour les EI identifiés

Un travail d'analyse des effets indésirables identifiés utilisant les trois critères définis ci-dessus (gravité, sévérité et fréquence) nécessite d'avoir pour chacun, des informations suffisamment précises et complètes sur les circonstances dans lesquelles l'effet est survenu. Dans la présente évaluation, il s'agit notamment des informations sur les modalités de mise en œuvre de l'acte avec l'appareil de cryolipolyse, la nature de l'effet rapporté, les éléments sur sa survenue et l'état de la personne, ainsi que les suites en matière de mesures prises, soins prodigués et évolution.

S'ajoute à ces éléments, toujours lorsque la documentation le permet, la recherche d'un éventuel mésusage tel qu'il est prévu dans les définitions des EIG rappelées ci-dessus en esthétique corporelle.

---

<sup>24</sup> D'après A.J. Valleron in <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biostats/poly/POLY.Chp.7.3.html>.

## 4. Résultats de l'évaluation

### 4.1 Données issues de la sélection de la recherche bibliographique systématisée

La littérature sélectionnée (trois revues systématiques, dix-sept études originales et sept études de cas, voir ci-dessus chapitre 3.1.2) n'a pas fait systématiquement l'objet d'une analyse de sa qualité méthodologique par les grilles internationales eu égard à l'objectif de cette évaluation qui ne concerne pas l'évaluation d'une revendication d'efficacité en vue d'un remboursement par les caisses d'assurance maladie, mais l'évaluation d'un potentiel risque de danger grave d'un acte à visée esthétique. Seules ont été écartées les publications ne portant que sur la quantification de l'efficacité, sans données de sécurité. Nonobstant, les limites de certaines publications présentées sont pointées le cas échéant lors de leur présentation dans le rapport d'évaluation.

L'analyse des documents sélectionnés afin d'évaluer la dangerosité de la cryolipolyse s'est organisée comme suit :

- analyse de deux des trois revues systématiques [celle portant exclusivement sur l'hyperplasie paradoxale (HP) sera analysée à part, voir ci-dessous] ;
- analyse des dix-sept publications originales présentant des résultats de sécurité (aucune ne porte spécifiquement sur l'HP) ;
- analyse de quatre des sept études de cas ne portant pas sur l'HP ;
- analyse de la revue systématique et des trois études de cas, portant spécifiquement sur l'HP.

À noter que toutes les publications identifiées émanent d'équipes médicales.

#### 4.1.1 Revues systématiques

Les deux revues systématiques d'évaluation globale de la cryolipolyse, publiées en 2015, (33, 34) ont en commun dix articles : l'une a sélectionné dix-huit articles originaux (soit 1 316 sujets) (33) et l'autre seize (soit 1 445 sujets), mais cette dernière - dont la fin de période de recherche est février 2015 - a inclus deux publications de 2015 comptabilisant 82 personnes (34). À noter que les études originales présentées concernent les localisations initialement utilisées pour la cryolipolyse, sur les cuisses, l'abdomen, les poignées d'amour et les flancs / culotte de cheval. Elles correspondent majoritairement aux études entrant dans l'analyse faite par l'ANSES. Les appareils utilisés dans les études retenues dans les RS sont le CoolSculpting® et le Micool® pour une étude.

Il convient de souligner que l'analyse réalisée par les auteurs de ces deux revues montre que les études sur la cryolipolyse ne rapportent pas toutes des données de sécurité : cinq publications communes aux deux revues et respectivement six autres pour une (33) et deux pour l'autre (34) ne rapportent aucune information relative au recueil d'effets indésirables et/ou aucun effet indésirable (risque de biais de mesure). De plus, ces RS rapportent des symptômes avec l'intensité indiquée dans les études originales le cas échéant, mais après vérification, les auteurs de ces études ne précisent pas quelle échelle de mesure d'intensité a servi à la gradation des symptômes (41, 42).

Les investigateurs des études originales présentées ont procédé à une sélection des sujets sur la base des contre-indications et précautions d'emploi établis par le fabricant (présentées au chapitre 1), ce qui a conduit par exemple dans une cohorte prospective à n'inclure que 112 sujets sur 175 initialement sélectionnés (15). Ceci étant, les données collectées renseignent comme suit la tolérance de la cryolipolyse pour ces zones anatomiques :

- Selon ces revues systématiques, la douleur et l'érythème sont constatés dans la quasi-totalité des cas après une application de cryolipolyse. La douleur est rapportée, mais pas toujours son intensité / sévérité ; lorsqu'elle l'est (six études), elle est considérée légère par 36 % et modérée par 18 % des personnes d'une étude prospective de faible effectif (17), sévère pour 7,1 % dans une autre (42). L'analyse rétrospective sur 518 sujets d'une patientèle rapporte que 96 %

la considèrent acceptable, mais 4 % sévère (41). Elle peut persister une semaine sur les poignées d'amour dans un cas sur 40 dans une étude, devant être traitée par antalgique de palier 1 (ibuprofène)<sup>25</sup>(43).

- Deux études incluses dans les RS rapportent que les ecchymoses réactionnelles avoisinent un taux de 10 % (41, 45) et une précise qu'elles seraient sans surprise plus fréquentes pour les personnes sous anticoagulants (44).
- Deux études incluses quantifient la présence d'œdème : présent chez 18 % des personnes à une semaine, puis 9 % à deux semaines pour une (17) et chez 2,5 % lors de l'évaluation à quatre semaines pour l'autre étude (41). Une RS signale sans plus de détails qu'une étude rapporte deux cas visibles de contours irréguliers de la peau sur la zone d'apposition de l'applicateur (34).
- Pour les deux RS, les modifications ou pertes de sensibilité cutanée locale semblent retrouvées pour la zone traitée chez la quasi-totalité des personnes pendant la semaine qui suit l'application de l'appareil, mais cinq études incluses rapportent que l'engourdissement peut persister chez quelques sujets selon les modalités suivantes :
  - une diminution de sensation pendant une à cinq semaines chez 0,4 % des personnes, toutes localisations confondues, selon une étude rétrospective (41) ;
  - jusqu'à trois semaines pour trois des 85 sujets traités 60 min sur l'abdomen ou les hanches (15) ;
  - chez tous les sujets traités sur les flancs (poignées d'amour) et l'abdomen après la procédure, mais persistant à trois semaines chez 73 % des personnes et jusqu'à huit semaines pour 18 % d'entre eux (17), ainsi qu'à douze semaines pour 28,6 % (6/21) de ceux d'une autre cohorte prospective (45) ;
  - cet effet indésirable a duré 4,5 mois pour un traitement de la face intérieure des cuisses (46).

Une étude prospective de 2009 présentée dans les deux RS a planifié sur neuf sujets la mesure de tests de sensibilité (douleur, chaud, froid), avant application puis une fois par semaine pendant 7 semaines : des pertes de sensation altérant la réponse à ces trois stimuli ont été mises en évidence (six sujets sur neuf), mais les réponses se normalisaient à la septième semaine (12). La sensation douloureuse aux stimuli a disparu chez tous les sujets après 2 mois. Une analyse tissulaire au microscope en immunofluorescence après biopsie cutanée chez un de ces sujets a montré que, si en comparaison de la zone opposée non traitée des fibres nerveuses ont été détruites, leur nombre s'est ensuite reconstitué en environ six semaines.

Les auteurs d'une des deux RS ont calculé en synthèse un taux de complications (tout effet indésirable attribuable à la procédure dont les dysesthésies de plus d'un mois et les douleurs de plus de 14 jours) de 0,82 % en colligeant les études, tout en estimant qu'il existe possiblement un biais de publication du fait des liens d'intérêt de certains auteurs avec le fabricant (34).

Au total, l'analyse des deux revues systématiques (RS) publiées en 2015 permet de conclure que :

- environ la moitié des études cliniques relatives à l'efficacité de la cryolipolyse (13/24) incluses dans ces revues ne fournissent pas de données de tolérance ;
- les effets indésirables rapportés sont locaux, certains sont extrêmement fréquents au décours de l'acte (érythème, douleur, engourdissement), parfois considérés par les auteurs d'intensité sévère, mais sans qu'ils définissent cette sévérité, et considérés alors comme transitoires ;
- avec un taux global rapporté de 0,82 % de complications, les auteurs d'une RS (34) concluent qu'elles seraient peu fréquentes, mais ils soulignent en même temps que la majorité des études ne présentent que des suivis post-procédure courts de deux ou trois mois, ne permettant pas d'identifier les effets susceptibles de survenir sur le long terme, comme

<sup>25</sup> Trois niveaux de palier en fonction de la puissance antalgique, progressifs de 1 à 3 selon la classification OMS.

le pointent les référentiels comme PRISMA Harms sur la prise en compte des données de sécurité dans les RS (47) ;

- l'étude ayant suivi les personnes pendant sept mois relate en 2014 le premier cas d'hyperplasie paradoxale identifié chez un homme.

Il est noté qu'à la date de réalisation de ces RS, le type d'appareils de cryolipolyse évalués est très limité (deux marques citées).

#### 4.1.2 Études originales

Dix-sept études publiées ont été conservées dans l'analyse, rapportant des effets indésirables suite à une ou plusieurs séances de cryolipolyse. Elles sont postérieures aux deux revues systématiques déjà analysées et montrent une diversification récente des localisations d'utilisation des appareils de cryolipolyse par rapport aux données disponibles et prises en compte dans le rapport de l'Anses et les revues systématiques jusqu'en 2015.

Elles consistent en :

- une étude exploratoire, prospective ayant pour objectif la mesure de paramètres sensoriels après une séance de cryolipolyse sur le flanc avec contrôle controlatéral (sujet volontaires, considérés comme leur propre témoin) (48) ;
- un essai prospectif, contrôlé, randomisé qui a comparé en trois groupes la cryolipolyse à la cavitation par ultrasons et à un groupe contrôle (37) ;
- onze cohortes prospectives dont deux avec contrôle controlatéral chez les sujets (19, 22), les autres étant non contrôlées ;
- quatre études rétrospectives non contrôlées dont l'une avait comme objectif de quantifier un effet indésirable spécifique, la douleur locale retardée (49).

Les pays de réalisation des études sont les USA (n=7), la France (n=3), la Corée du Sud (n=2), le Brésil (n=1), le Canada (n=1), la Thaïlande (n=1), l'Égypte (n=1) et le Mexique (n=1).

Les appareils de cryolipolyse répertoriés par ordre numérique décroissant sont : CoolSculpting® (n=12), Micoool® (n=2), Cristal® (n=1), CryoSlim® (n=1) et CryoSculpt® (n=1). Neuf des dix-sept études ont été financées directement ou indirectement et/ou organisées par les industriels fabriquant le DM de cryolipolyse (Zeltiq, Deleo). Huit études ont été réalisées avec un nouveau modèle d'applicateur, pour une nouvelle indication anatomique, ayant pour l'objectif de fournir des résultats permettant d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché de l'applicateur dans les pays où cela est nécessaire :

- le sous-menton (27, 28, 50) ;
- les bras (24, 51, 52) ;
- les pectoraux (22, 23).

##### ► Étude physiologique exploratoire

Une étude a été conduite afin d'étudier l'impact d'une séance de cryolipolyse sur les fonctions sensorielles (autour de 0°C pendant 1 heure, appareil Zeltiq) (48). Des personnes sélectionnées (six femmes et cinq hommes d'âge moyen de 37 ans) ont donné leur consentement éclairé en tant que volontaires sains pour des examens physiologiques invasifs exploratoires. Un tirage au sort a déterminé le flanc traité par cryolipolyse (l'autre étant le témoin), puis des mesures quantitatives de réponse aux stimuli mécaniques et thermiques et des mesures de l'histamine ont été faites sur une durée de 56 jours. Des biopsies cutanées (de 3 mm) ont été effectuées en complément chez six d'entre eux (à T0, 48-72 heures, J21 et J56). Les auteurs rapportent que :

- l'œdème et l'érythème étaient présents chez les onze sujets après l'application de cryolipolyse et six ressentaient de la douleur. Après 48 à 72 heures, cinq sujets avaient encore un éry-

thème modéré et deux ressentait une gêne, mais tous ces symptômes avaient disparu au bout d'une semaine ;

- sur les tests comparatifs sur les flancs en controlatéral, les sensibilités mécaniques et thermiques (détection des vibrations, du chaud et du froid) étaient nettement diminuées sur le flanc traité, 48 heures après cryolipolyse. Ce déficit sensitif a persisté pendant 35 jours alors que la densité des fibres nerveuses épidermiques et dermiques restait comparativement nettement inférieure au 56<sup>ème</sup> jour après l'application.

Les auteurs concluent que la cryolipolyse affecte de façon notable et prolongée la sensibilité cutanée de la zone traitée.

### ► **Études chez les personnes candidates à la cryolipolyse**

Dans les seize autres études originales, les personnes ont été sélectionnées après vérification de critères médicaux et des contre-indications à la technique (ainsi que le plus souvent après obtention d'un consentement éclairé s'agissant d'études organisées avec utilisation des données personnelles). Cette sélection est notable au regard de la représentativité de la population ciblée par la technique ; opérée dans l'essai randomisé, elle a ainsi limité l'inclusion finale à 60 personnes sur 108 (en l'occurrence une population obèse) (37). L'âge moyen des personnes incluses dans les seize études se répartit entre 30 et 50 ans ; les sujets sont majoritairement en nombre de sexe féminin, mais onze des seize études ont inclus des hommes.

**En ce qui concerne la qualité des études retenues, celle-ci est jugée médiocre sur plusieurs observations :**

- il s'agit de cohortes de faibles effectifs lorsqu'elles sont prospectives et standardisées selon un protocole, de sept (52) à 60 personnes (28) ; l'effectif était plus important, jusqu'à 251 personnes (53) pour les études rétrospectives de pratique de routine. Il apparaît que différents types de populations ont été étudiés : de poids normal, en surpoids ou obèses, sans que la pertinence de la technique ne soit argumentée au regard de ce critère ;
- dans les études prospectives, le suivi des personnes est hétérogène : effectué sur plusieurs semaines à plusieurs mois pour les plus longues, 6 mois (51, 54) et 7 mois au maximum (23). De plus, des biais de suivi de plusieurs types existent comme dans l'étude comparative de traitement des pectoraux, (le sujet est son propre contrôle, controlatéral) la moitié des sujets a été suivie 4 mois et l'autre 8 mois, ce qui obère l'évaluation de la sécurité à moyen terme (22). Par ailleurs, les auteurs des études rétrospectives n'ont pas précisé la durée du suivi, non fixé par un protocole avec un caractère systématique de collecte, ce qui ne garantit pas l'exhaustivité du recueil des données de tolérance et qui expose également au biais de mémoire (53, 55, 56). Dans l'essai clinique randomisé comparatif, la modalité de collecte des données de sécurité n'est pas indiquée (37), ce qui questionne sur la qualité du protocole de cet essai et de sa réalisation et *in fine* la qualité et l'exhaustivité des données rapportées ;
- les modalités de recueil et d'appréciation de l'intensité des effets secondaires ne sont pas précisées dans toutes les études, rétrospectives (53, 56) comme prospectives (22, 23, 37) ;
- très peu d'études prospectives, sauf exceptions (52, 54), ont donné le nombre de perdus de vue et donc les causes de ces pertes d'information (biais d'attrition). Quant aux études rétrospectives, elles sont par essence soumises au biais d'attrition puisque la variabilité de la durée et des modalités de suivi des personnes, non standardisées, génère des données manquantes. Une étude rétrospective monocentrique (49) a eu comme objectif d'analyser l'occurrence de la douleur retardée sur les personnes traitées sur un an : dans les commentaires sur les résultats obtenus, les auteurs concluent que cet EI concerne avant tout les femmes traitées sur l'abdomen, mais il est à remarquer que les femmes représentent 79,4 % de l'effectif et que le traitement de l'abdomen est la première localisation (48 %) de traitement dans leur centre (biais de confusion) ;
- il existe une grande hétérogénéité entre études (profil des populations traitées, modalités de la cryolipolyse, recueil des EI, durée du suivi...) qui sont, au vu des caractéristiques présentées ci-dessus, de faible niveau de preuve.

Ces insuffisances de qualité des études sont particulièrement à souligner en matière d'exhaustivité et de précision des EI survenus au décours des interventions de cryolipolyse. En effet, cette insuffisance de qualité laisse habituellement craindre une sous-estimation des EI (occurrence et fréquence) telle qu'elle a été mise en évidence par les promoteurs de la méthodologie PRISMA Harms (47).

Les éléments plus détaillés de ces études sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous :

Tableau 4. Études originales identifiées par la recherche bibliographique et sélectionnées

Auteur, année de publication, pays (réf) qualification Lien d'intérêt (LI)	Type d'étude, effectif F/H Age moyen (M : ans) Appareil	Procédure Localisation anatomique Durée du suivi	EI rapportés : description, durée, localisation
<b>Localisation anatomiques diverses</b>			
<p>Turmel F. 2014, France (55) Médecin esthétique Pas d'information sur les liens d'intérêt (LI)</p>	<p>Cohorte rétrospective, monocentrique 25 sujets sélectionnés avec vérification des critères de non inclusion (contre-indications) 23 F / 2 H ; M : 49 ans appareil CRYOSCULPT (BVA Technologie) France</p>	<p>Localisations diverses : poignées d'amour(11) culotte de cheval (4) genoux (2), pectoraux (2), abdomen (18), bras (1) - 5° C / 45 min ; membrane de protection 1 seule séance / zone, intervalle de 6 s minimum entre les séances EI préétablis recherchés (absence/présence) : douleur, autre, hyperpigmentation, troubles de la sensibilité Durée du suivi NR*</p>	<p>EI Immédiats : 12 érythèmes, 7 ecchymoses, 5 douleurs légères 1 arrêt de l'acte à 25 min pour parésie du bras : parésie par compression du plexus brachial (durée de quelques jours) 1 douleur du flanc pendant plusieurs jours</p>
<p>Keaney <i>et al.</i>, 2015, USA (49) dermatologues hospitaliers Déclaration : pas de LI</p>	<p>Cohorte rétrospective, monocentrique 125 sujets sélectionnés sur dossier médical sur critères de sélection 98 F/ 27 H ; M : 44,5 ans appareil CoolSculpting (Zeltiq, USA)</p>	<p>Localisations diverses : abdomen (66), bas abdomen (192), dos (52), flancs (66), cuisse (33), pectoraux (8) Application de 60 min ; massage 4,4 séances en moyenne (554 actes au total) recherche des personnes avec douleur retardée post procédure caractérisée suivi NR</p>	<p>19 femmes (15,2 %) avec EI caractérisé sur au moins 2 des 3 symptômes : Neuropathie / douleur perturbant le sommeil / gêne résistant aux antalgiques Résultats : douleur retardée, non rare débutant à J3 et finissant en moyenne à J11 (extrêmes : 2-60 J) Intensité sévère et potentiellement handicapante Traitements : lidocaïne 5 %, compression, gabapentine, paracétamol codéine</p>
<p>Naouri M., 2017 France (56) Dermatologue LI avec fabricant (Étude post marketing)</p>	<p>Cohorte rétrospective, monocentrique 147 sujets sélectionnés avec vérification des critères de non inclusion Applicateur CRISTAL Deleo France</p>	<p>418 actes conduits : abdomen (144), haut abdomen (6), cuisses (48), intérieur des genoux (12), flancs (156), fesses (26) - 6 à -10° C / 60 min massage : 5 min + émollient cutané Modalités d'estimation des EI non précisées</p>	<p>EI : 8,2 % 2 actes stoppés pour douleur intense ou malaise vagal 3 malaises vagues 1 induration douloureuse post procédure 1 engourdissement, 2 grosses ecchymoses 1 érythème avec cloques (par glissement de la membrane protectrice)</p>

Auteur, année de publication, pays (réf) qualification Lien d'intérêt (LI)	Type d'étude, effectif F/H Age moyen (M : ans) Appareil	Procédure Localisation anatomique Durée du suivi	EI rapportés : description, durée, localisation
Mahmoud Eldesoky <i>et al.</i> , 2015 Égypte Médecins hospitaliers (37) Déclaration : pas de LI	Essai clinique prospectif randomisé 60 sujets IMC > 30 Vérification des critères de non inclusion 14 F / 6 H ; M : 33 appareil CoolSculpting (Zeltiq, USA)	Abdomen 30 min et massage 2 min 4 sessions sur 2 mois (15 jours d'intervalle) 20 sujets par groupe : comparaison avec ultrasons ou pas de traitement Suivi de 2 mois	Modalités de recueil des EI non décrites effets indésirables 2 / 18 : ecchymoses
Olsen de Almeida <i>et al.</i> , Brésil (53) dermatologues hospitaliers Déclaration : pas de LI	Cohorte rétrospective, monocentrique 251 sujets sélectionnés avec vérification des critères de non inclusion 213 F / 38 H M : 45 ans appareil CoolSculpting (Zeltiq)	Bas abdomen (45,3 %) Protection par film Suivi de l'efficacité à 8 mois Durée et modalités du suivi de tolérance NR	Douleur 100 %, persistante (3-5 jours) Traitement systématique par antalgique codéiné (palier 2) Hématomes traités par héparine (nombre NR) 5 panniculites (nodules sous cutanés douloureux)
Kilmer S.L., 2017, USA (19) dermatologues LI avec fabricant (Étude marketing)	Cohorte prospective monocentrique 19 sujets : 17 F / 2 H sélectionnés avec vérification des critères de non inclusion M : 47 ans appareil CoolSculpting (Zeltiq, USA)	Traitement simultané des flancs et comparatif entre deux applicateurs de la même marque soit : 1 à - 10° C 60 min par applicateur CoolCore, 1 à - 11° C 35 min par applicateur CoolCup (incurvé) Suivi à 4 et 12 s Échelle de tolérance à 4 niveaux (absent, léger, modéré, sévère)	<u>Après -10°C pendant 60 min :</u> 8 érythèmes légers, 10 modérés immédiats, 2 érythèmes pendant 7 j 11 ecchymoses légères immédiates pdt 7 j 5 œdèmes pdt 7 j <u>Après -11°C pdt 35 min :</u> 14 érythèmes légers, 5 modérés immédiats 13 engourdissements dont 3 légers pdt 4 s 3 picotement modéré pdt 7 j 1 œdème pdt 7 j
Klein <i>et al.</i> , 2017, USA (57) dermatologues LI avec fabricant (Étude marketing)	Cohorte prospective, multicentrique 35 sujets sélectionnés avec vérification des critères de non inclusion 27 F / 8 H, M : 45 ans	Traitement des flancs et du bas abdomen lors d'une séance / applicateur large (Coolmax) et moyen (CoolCore) - 10° C 60 min x 2 Dosages sériques des lipides et fonctions hépatiques, suivi à 12 s Évaluation de : érythème, œdème,	En post procédure immédiate 1 % d'ecchymoses sévères, 7 % modérés, 52 % légers 3 % d'érythèmes sévères, 46 % modérés, 45 % légers 12 % d'engourdissements sévères, 46 % modérés, 29 % légers

Auteur, année de publication, pays (réf) qualification Lien d'intérêt (LI)	Type d'étude, effectif F/H Age moyen (M : ans) Appareil	Procédure Localisation anatomique Durée du suivi	EI rapportés : description, durée, localisation
	appareil CoolSculpting (Zeltiq, USA)	engourdissement et picotements par échelle à 4 niveaux (absent, léger, modéré, sévère)	3 % picotements sévères, 12 % modérés, 31 % légers 1 % œdème sévère, 24 % modéré, 45 % légers 1 hernie inguinale à 36 j, opérée
Adjadj <i>et al.</i> , 2017 France (54) Chirurgiens plasticiens hospitaliers Déclaration : pas de LI financier	Cohorte prospective, monocentrique 53 femmes M : 38 ans sélectionnées avec vérification des critères de non inclusion Applicateur CryoSlim BFP Elec. France	Cuisse (culotte de cheval) - 2°C pdt 55 min et 5 min massage manuel Applicateur de taille moyenne, forme ovale Évaluation douleur par EVA** jusqu'à 6 mois Recueil des autres EI par questionnaire 5 / 53 perdus de vue (9,4 %)	100 % d'engourdissement pdt 4 h 62,5 % d'érythème en 15 h 4 sujets (8,3 %) : hyperpigmentation 48 h post procédure (corticoïde local et émoullient) 1 hyperpigmentation présente à 6 mois 7 sujets (14,6 %) avec augmentation de la circonférence de la cuisse, possiblement liée au cycle menstruel
<b>Localisation : pectoraux</b>			
Munavalli <i>et al.</i> , USA 2015 (22) Dermatologues hospitaliers LI avec fabricant (Étude marketing)	Cohorte prospective 21 sujets masculins sélectionnés avec vérification des critères M : 43 ans appareil CoolSculpting (Zeltiq, USA)	Pseudogynécomastie applicateur CoolCurve+ 60 min avec application préalable d'anesthésique et massage 2 min randomisation pour le traitement : les 2 pectoraux traités simultanément ou 1 pectoral traité 60 jours après l'autre suivi de 4 ou 8 mois selon groupe ; modalités d'évaluation des EI non précisées	2 arrêts : 1 pour inconfort et un pour douleur de poitrine Inconfort, érythème, ecchymoses modérées, œdème léger de durée maximum de 2 semaines paresthésie transitoire et durcissement locaux 1 cas d'hyperplasie à 16 semaines (traitement unilatéral) traité par liposuccion
Park <i>et al.</i> , 2016, Corée du Sud (23) Dermatologues hospitaliers Déclaration : pas de LI	Cohorte prospective 12 sujets masculins avec pseudogynécomastie sélectionnés sur vérification des critères M : 36,4 ans appareil Micool-A (Hironic Co)	Pectoraux Acte de 45 min et massage manuel de 15 min 2 séances à 4 semaines d'intervalle Suivi à 4, 8, 16 et 28 s avec questionnaire de satisfaction Mode de mesure des EI non précisé (questionnaire ?)	2 exclusions non justifiées douleur transitoire, engourdissement, érythème et ecchymoses systématiques pas d'effets indésirables prolongés en particulier pas d'hyperplasie paradoxale, ni d'atteinte nerveuse.

Auteur, année de publication, pays (réf) qualification Lien d'intérêt (LI)	Type d'étude, effectif F/H Age moyen (M : ans) Appareil	Procédure Localisation anatomique Durée du suivi	EI rapportés : description, durée, localisation
<b>Localisation : bras</b>			
Wanitphakdeedecha <i>et al.</i> , 2015, Thaïlande (51) dermatologues hospitaliers Déclaration : pas de LI	Cohorte prospective 20 femmes avec vérification des critères de non inclusion M : 30 ans appareil CoolSculpting (Zeltiq, USA)	Bras (30 %) en position latérale (nerf cubital) et cuisses internes (70 %) ou les 2 (n=14) applicateur Coolfit 60 min et massage 2 min Suivi à 3 et 6 mois	1 arrêt de l'acte sur le bras pour douleur et engourdissement (45 min) Érythème (71 %) et ecchymoses (53 %) pouvant durer 21 jours troubles sensoriels (71 %) pouvant durer 30 jours douleurs (41 %) pouvant durer 14 jours
Lee S.J., 2016, Corée du Sud (52) Dermatologues hospitaliers Déclaration : pas de LI	Cohorte prospective 7 femmes ; M : 27 ans Sélectionnées sur critères Appareil Micool HIRONIC (Corée) ?	Bras Traitement d'1 bras puis de l'autre à 2 mois d'intervalle Suivi de 8 semaines, 2 fois Modalités d'évaluation / tolérance non précisées	3 engourdissements et 1 crampe de la main pendant l'application Érythème, gonflement et ecchymoses légers 2 cas de douleur légère pendant 15 jours
Carruthers <i>et al.</i> , 2017, Canada (24) Dermatologues Financement de l'étude / Zeltiq	Cohorte prospective, multicentrique 30 femmes (22-65 ans) sélectionnées avec vérification des critères de non inclusion appareil Coolsculpting (Zeltiq, USA) gel Coolgel	Bras - 11° C 35 min (1 séance avec 2 bras traités successivement) massage de 2 min Applicateur plat de taille moyenne (CoolCup) Positionnement du bras sur support, de la cupule contrôlé afin d'éviter la compression du nerf ulnaire pendant l'acte Douleur évaluée avant/après acte, à 1, 6 et 12 semaines par échelle de type EVA (0 à 10) Évaluation de la tolérance pendant la procédure, à 1, 4 et 12 semaines par échelle à 4 niveaux (absent, léger, modéré, sévère)	Douleur score moyen : 1,0 ± 1,2 pendant l'acte 0,3 ± 0,8 à 1 s ; 0,1 ± 0,6 à 4 s ; 0 à 12 s 1 cas de picotement entre les 4 <sup>ème</sup> et 5 <sup>ème</sup> doigts de la main durant 20 min 1 érythème modéré bilatéral local pendant 15 jours 8 cas d'engourdissement local durant plus de 12 semaines (3 bilatéral et 1 sur 1 seul bras)

Auteur, année de publication, pays (réf) qualification Lien d'intérêt (LI)	Type d'étude, effectif F/H Age moyen (M : ans) Appareil	Procédure Localisation anatomique Durée du suivi	EI rapportés : description, durée, localisation
<b>Localisation : zone sous-mentonnière</b>			
<p>Kilmer <i>et al.</i>, 2016, USA (28) dermatologues LI avec fabricant (Étude marketing)</p>	<p>Cohorte prospective, multicentrique 60 sujets 48 F / 12 M sélectionnés appareil CoolSculpting (Zeltiq, USA)</p>	<p>Traitement sous-mentonnier : 1 à 2 actes à 6 semaines d'intervalle - 10° C 60 min par applicateur MiniCool Suivi à 4 et 12 s questionnaire systématique sur érythème, œdème, engourdissement et picotements et autres Échelle de tolérance à 4 niveaux (absent, léger, modéré, sévère)</p>	<p>En post procédure immédiate : 2 ecchymoses modérées 44 érythèmes modérés 14 engourdissements sévères, 23 modérés 3 picotements modérés 30 œdèmes modérés 1 dépigmentation modérée À 6 semaines, 2 engourdissements modérés 2 érythèmes persistant 17 et 20 j 1 hyperpigmentation pdt 27 j 1 œdème de la gorge pdt 40 j</p>
<p>Bernstein <i>et al.</i>, 2017, USA (27) Dermatologues Financement de l'étude / Zeltiq et LI du 1<sup>er</sup> auteur avec le fabricant</p>	<p>Cohorte prospective, multicentrique 12 F / 2 H ; M : 50 ans sélectionnées avec vérification des critères de non inclusion appareil CoolSculpting (Zeltiq, USA)</p>	<p>Zone sous-mentonnière centrale et latérale (2 actes successifs / séance) (2 séances à 6 semaines d'intervalle) - 11° C 45 min et massage Applicateur de petite taille 2,5 cm x 7,5 cm (CoolMini) Gel et Geltrap Suivi 6 semaines avant 2<sup>ème</sup> séance et à 12 semaines après le début du traitement Douleur évaluée avant/après acte, à 1, 6 et 12 semaines par échelle de type EVA (0 à 10) Autres symptômes : pas d'échelle d'intensité indiquée</p>	<p><u>Douleur</u> : score moyen de 2,6 en immédiat et de 0,1 à 1 semaine <u>À 1 semaine du premier acte</u> : 2 cas de léger gonflement, 10 d'engourdissement léger, 1 gonflement modéré, 5 picotements légers, 1 ecchymose légère, Tous résolus à 6 semaines. <u>À 1 semaine du second acte</u> : 1 gonflement modéré, 6 engourdissements modérés 3 picotements légers, 1 cas de prurit léger 1 douleur aiguë itérative de l'oreille traitée par ibuprofène pdt 5 jours 1 incident de picotement de la langue résolu sans intervention en 7 jours</p>

Auteur, année de publication, pays (réf) qualification Lien d'intérêt (LI)	Type d'étude, effectif F/H Age moyen (M : ans) Appareil	Procédure Localisation anatomique Durée du suivi	EI rapportés : description, durée, localisation
<p>Leal Silva H <i>et al.</i>, 2017 (50) Mexique Dermatologues LI avec Zeltiq</p>	<p>Cohorte prospective monocentrique en ouvert 15 sujets 12 F / 3 H ; sélectionnés M : 46 ans appareil CoolSculpting (Zeltiq, USA)</p>	<p>Zone sous-mentonnière centrale et latérale (2 séances à 10 s d'intervalle) une à - 12° C 45 min une à - 15° C 30 min (petit applicateur) Applicateur de petite taille 2,5 cm x 7,5 cm (CoolMini) Gel et Geltrap et massage Suivi 22 semaines : immédiat, 10 s après (avant 2<sup>ème</sup> séance) et 12 s après 2<sup>ème</sup> séance Douleur évaluée après acte, à 10 s et après 2<sup>ème</sup> acte et à 12 s par échelle de type EVA (0 à 10) Autres symptômes : échelle de tolérance à 4 niveaux (absent, léger, modéré, sévère) à 1 s, 6 s et 10 s  1 arrêt prématuré d'un acte lors du second traitement pour dysfonctionnement thermique détecté par l'appareil avec apparition d'hyperpigmentation</p>	<p>Douleur chez 2 sujets : score 1 et 4 1 semaine <u>après 1<sup>er</sup> acte</u> : 3 cas d'engourdissement modérés et 8 légers, 1 fourmillement léger, 1 érythème léger, 1 enrouement léger À 6 semaines : 2 cas d'engourdissements et 2 cas de fourmillements légers 1 pétéchie modérée puis hyperpigmentation modérée persistant à 10 s 1 semaine après <u>second acte</u> : 1 démangeaison modérée, 4 engourdissements, 4 fourmillements, 3 œdèmes légers Effets indésirables légers à 6 s : engourdissement (4), induration (4), picotement (4), démangeaisons (1) disparus en 10 s Apparition de 2 sensibilités et 2 fragilités légères à 6 s Hyperpigmentation persistant plus de 6 mois après la seconde séance (disparition à 1 an)</p>

\*NR : non renseigné ; s= semaine ; EVA : échelle visuelle analogique.

L'ensemble des données issues de ces seize études portent sur 894 personnes, et douze de ces études (797 personnes) avaient recours à deux appareils possédant le statut de dispositif médical de classe IIa, en l'occurrence les DM CoolSculpting® et Cristal®.

Cet effectif total d'environ 900 personnes est faible en matière de représentativité de la population générale : la probabilité de survenue d'un effet rare ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) et peu fréquent ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), et donc de son observation est très faible dans un échantillon de population de cette taille<sup>26</sup>.

L'examen de ces études permet néanmoins de colliger les symptômes rapportés par types, en énonçant les informations suivantes.

**Érythème** : les érythèmes post-procédure sont rapportés comme très fréquents (62-100 %) immédiatement après le retrait de l'applicateur (28, 54, 55, 57). Cet érythème peut être :

- selon les auteurs, sévère (3 %) à modéré (45 %) au décours de l'acte mais non persistant (durée non précisée, inférieure à 12 semaines) (57) ;
- modéré chez 44 sujets sur 60, mais dont deux ont persisté 17 et 20 jours (28), bilatéral sur les bras pendant 15 jours chez une femme d'une cohorte de 30 (24) ;
- ou atteindre le stade de brûlure de 2<sup>ème</sup> degré, attribué à un mauvais positionnement de la pellicule protectrice (56).

Par ailleurs, deux cas de prurit léger sont rapportés dans les études de traitement du menton (27, 50).

**Ecchymoses** : elles sont très souvent citées (10 des 13 études) (19, 27, 28). Elles peuvent :

- être importantes et sévères chez certains sujets (37, 56, 57) ;
- avoir nécessité un traitement hépariné (53) ;
- pouvant être fréquentes (55), notamment chez la femme (52), touchant par exemple 53 % d'une cohorte de 20 femmes chez qui elles ont parfois duré 21 jours (51) ;
- apparaître au menton suite à un arrêt prématuré de procédure pour dérèglement thermique (50) ;
- elles seraient quasi systématiques en traitement de la pseudogynécomastie chez l'homme (23), restant toutefois d'intensité modérée avec prémédication selon une autre étude dans la même indication (22).

**Atteintes de la pigmentation cutanée** : trois études rapportent des atteintes de la pigmentation à type d'hyperpigmentation, un cas sur 60 personnes (soit 1,7 %) durant un mois (28), quatre cas dans une autre cohorte de 53 personnes (soit 7,5 %), traités par dermocorticoïdes susceptibles d'induire d'autres effets iatrogènes, dont un cas persistant malgré ce jusqu'à 6 mois (54) ; cet effet indésirable est retrouvé chez une personne dans une autre cohorte de quinze sujets (soit 6,7 %) (50). Dans ce dernier cas, les auteurs associent la causalité de cet EI à une dérégulation de la température mesurée sur la peau, trop basse, détectée par le système de contrôle intégré au DM, faisant arrêter le second acte chez cette personne. Elle a néanmoins subi une hyperpigmentation persistant entre 6 mois et un an sur une zone corporelle visible, le cou, et a refusé toute tentative de traitement de cet effet. Ainsi, ce risque se situerait entre 1,7 % et 7,5 % des actes selon les données de ces trois études dont le faible effectif peut être souligné (amplification de l'effet). Cet EI est classé en grade 2 de sévérité car susceptible d'avoir un impact psychosocial, en particulier pour les zones corporelles visibles.

**Douleur** : dans trois études, l'intensité de la douleur a entraîné l'arrêt prématuré de l'acte de cryolipolyse, pour deux hommes sur vingt-et-un (22), une personne sur 147 (56) et une personne sur vingt (51). Elle a été prévenue, sur les pectoraux, par l'application d'un topique anesthésiant (22).

<sup>26</sup> Selon la loi de Poisson, la borne supérieure  $3/N$  du risque d'observer un évènement est  $3/1000$  en élargissant à 1000 actes car certains sujets ont été traités 2 fois, soit un risque maximum d'observation d'évènement de 0,3 % ; étant donné que la fréquence d'EI peu fréquent est fixée entre  $1/1000$  (0,1 %) et  $1/100$ , valeurs inférieures au risque calculé, la probabilité de ne pas observer d'EI peu fréquent avec ces dix-sept études est forte.

Présente de façon retardée chez tous les 251 sujets d'une cohorte, elle a été combattue par des antalgiques de palier 2 (codéinés), mais lorsqu'elle était associée à des nodules sous-cutanés de panniculite (cinq cas), ceux-ci ont aussi été traités par ultrasons (53). Elle peut être due à une induration (quatre sujets sur 147), sans précision d'intensité (56). D'intensité moyenne de grade 7 sur une échelle de 0 à 10 (EVA) pour 41,2 % des 34 applications sur les cuisses et/ou les bras, avec une durée moyenne de 7 jours allant jusqu'à 14 jours pour certaines, dans une étude sur vingt femmes (51). Elle a persisté quelques jours aux flancs chez une personne d'une étude rétrospective (25 sujets) sans précision d'intensité (55), 2 semaines avec une intensité légère pour deux personnes sur sept traitées sur les bras dans une autre étude (52). Enfin, dans une cohorte prospective sur quatorze sujets, une douleur aiguë itérative de l'oreille suite à une cryolipolyse du menton est apparue chez une personne. Cette douleur a été traitée par antalgique de palier 1 (ibuprofène) pendant 5 jours (27).

Une étude rétrospective (49) a porté sur la douleur retardée après cryolipolyse. La définition de cette douleur reposait sur trois critères dont deux au moins devaient être présents pour constituer un cas : douleur neuropathique, douleur accrue la nuit perturbant le sommeil, douleur résistante aux antalgiques AINS et narcotiques, types de douleur que les auteurs classent comme sévère. Parmi 125 personnes (totalisant 554 séances sur 12 mois), dix-neuf répondaient à la définition (15,2 %) après la réalisation de 13,5 % des séances. En moyenne, cette douleur sévère était apparue au 3<sup>ème</sup> jour et s'était arrêtée le 11<sup>ème</sup> jour (valeurs extrêmes 2-60 j), après traitement, soit par pansement compressif, soit pharmacologique par lidocaïne 5 %, antalgique de palier 2 (codéiné), ou gabapentine. Les auteurs commentent les données en indiquant que cet EI sévère, qu'ils considèrent non rare d'après leurs résultats, pourrait être lié au mécanisme d'action de la cryolipolyse sur les tissus ou à l'ischémie d'un nerf.

**Œdème** : l'acte de cryolipolyse sous-mentonnier s'accompagne d'un œdème évalué comme léger (trois personnes sur quinze) (50) ou modéré (trois personnes sur quatorze) (27) entre 1 à 6 semaines, mais survenant chez 50 % des 60 sujets traités d'une autre étude, ayant persisté 40 jours à la gorge chez une personne (28). Concernant les flancs, l'œdème est ressenti comme sévère chez 1 % des 35 sujets d'une étude et modéré chez 24 % (57), il semble plus tardif dans une autre étude de 38 personnes, les personnes ne se plaignant qu'après une semaine (19). Il demeurerait léger sur les bras, après application chez sept femmes (52).

**Engourdissement** : la sensation d'engourdissement de la zone d'application de la cupule de l'appareil est décrite dans dix études :

- systématique lors d'application sur le thorax chez l'homme (23) ;
- dans une étude prospective, 100 % des 53 femmes traitées pour une culotte de cheval l'ont ressenti pendant 4 heures (54). Pour un traitement combiné abdomen / flancs de 30 minutes, cette sensation a été jugée sévère par 12 % des 35 personnes traitées, modérée par 46 % et mineure par 29 % au décours de la cryolipolyse (57). Après traitement des flancs, elle a perduré plus de 1 semaine pour 29 applications sur 38, voire 4 semaines pour 6 (19) ;
- fréquente après traitement du menton (27, 28, 50) ;
- sur les bras (52), l'engourdissement est notablement présent après une semaine (48/60 applications), et il est prolongé dans huit cas durant plus de 12 semaines (trois cas bilatéraux légers et un cas unilatéral d'intensité modérée) (24).

**Picotements (dysesthésie)** : cet EI classé dans les troubles sensoriels est rapporté dans la majorité des études. Ces dysesthésies sont soulignées plus spécifiquement dans cinq études relatives aux applications au menton (27, 28), aux bras (24) ou aux flancs (19, 57). En ce qui concerne leur durée, deux études précisent qu'elle est de 1 à 4 semaines pour sept applications sur 38 aux flancs (19) et de 1 à 6 semaines pour douze applications sur 119 au menton (28). Concernant l'intensité, elle est considérée comme mineure (31 %), modérée (12 %), mais parfois sévère (3 %) par 35 sujets d'une étude immédiatement après cryolipolyse des flancs et de l'abdomen, sans que la durée de cette sensation ne soit précisée (57), et mineure (1/19) à modérée (3/19) dans une

autre (19). Après le premier traitement du menton elle est légère (15/60) ou modérée (3/60), et après le second traitement, elle est mineure (1/59), modérée (1/59) ou sévère (3/59) (28).

**Troubles sensitifs divers** : ils sont rapportés pour 71 % de 34 traitements aux bras et cuisses (51), et la parésie du bras par compression du plexus brachial peut entraîner l'arrêt de l'acte (n=1) (55) ; la perte de sensibilité cutanée peut persister pendant 4 (51) à 7 semaines (24).

Des **malaises vagues** sont survenus chez trois personnes sur 147 dans une étude avec l'appareil Cristal® (56).

**Hernie inguinale** : un cas d'hernie inguinale est décrit dans une étude sur 35 sujets après traitement combiné sur l'abdomen et les flancs (57). Cette hernie a nécessité une intervention chirurgicale (qui a été résolutive).

**Augmentation de la circonférence de la cuisse** : après un traitement de la culotte de cheval, les auteurs d'une étude ont mesuré une augmentation de la circonférence de la cuisse pour sept sujets féminins sur 48 incluses, sans augmentation de la graisse, ce qui exclurait selon eux l'hyperplasie paradoxale ; ils émettent l'hypothèse d'un œdème lié au cycle menstruel (54).

Des observations plus fines sur **l'impact des modalités d'utilisation de la cryolipolyse** sont apportées par l'étude comparative controlatérale de traitement des flancs chez dix-neuf personnes (sujet propre témoin) de Kilmer *et al.* (19).

L'étude montre qu'une variation de paramètres : changement de température de -1° C (application à -11° C au lieu de -10° C) et un temps d'application associé à cette augmentation du froid raccourci de 25 min (60 min pour -10° C et 35 min pour -11° C) engendre des modifications dans les effets recueillis. Globalement, moins d'EI sont ressentis ou visibles lorsque l'application est raccourcie, malgré une augmentation du froid de 1° C, comme suit :

- immédiatement après la procédure 40 EI après 35 min *versus* 51 après 60 min au total, tous types confondus ;
- et après une semaine, 37 EI *versus* 23 ;
- après un mois 3 engourdissements persistent dans chaque groupe.

À noter cependant que le nombre d'érythèmes est très proche dans les deux schémas d'application (dix-huit *versus* dix-neuf), alors que l'application prolongée de 1 heure engendre plus d'ecchymoses (six *versus* deux), d'œdèmes (cinq *versus* un) et d'engourdissements (seize *versus* treize) persistant une semaine.

Au total, les conclusions de l'analyse de ces dix-sept études postérieures aux deux RS analysées précédemment sont les suivantes :

Les actes de cryolipolyse ont été effectués dans ces études par des équipes médicales annonçant le respect des contre-indications connues et suivant des modalités paraissant standardisées. Elles rapportent des effets indésirables déjà relevés dans les études antérieures (cf. rapport de l'ANSES) dont la nature, la fréquence et l'intensité sont considérées de manière générale par les auteurs comme attendues selon les données précédemment publiées (bien qu'elles ne soient pas toujours rapportées avec une appréciation graduée et que la durée du suivi ne dépasse pas souvent 2 à 3 mois).

À noter que le nombre d'appareils utilisés dans ces études est restreint, au nombre de cinq, au regard de la variété des appareils qui paraît disponible sur le marché français, en soulignant en plus qu'un appareil présentant le statut de dispositif médical, ayant fait l'objet d'une autorisation en Amérique du Nord, est prépondérant dans ces études (12 sur 17). Les informations relatives aux autres appareils, en particulier ceux présentés comme de simples appareils électriques, sont donc très limitées.

Certains auteurs ont effectué des mesures ou des recueils complémentaires afin d'affiner l'impact des paramètres de réalisation de l'acte sur certains critères de tolérance ou d'étudier l'impact de la cryolipolyse sur les fonctions sensorielles cutanées. Il en ressort que la durée d'application serait un critère important dans la fréquence de survenue de certains des symptômes habituels (ecchymoses et œdèmes), alors que les modifications de sensation à type d'engourdissement semblent stables, quel que soit le schéma d'application. Des résultats, issus d'une équipe différente, corroborent ces relevés par des données qui semblent montrer que l'action de la cryolipolyse sur les tissus cutanés et sous-cutanés a un effet, réversible qui affecterait les sensations *via* les fibres sensorielles pendant une durée de 1 à 2 mois.

Toutefois, parmi l'ensemble des EI rapportés par ces études, certains sont persistants, invalident la vie quotidienne, sont d'intensité sévère et/ou graves selon les référentiels retenus dans cette évaluation. Ces EI peuvent alors être considérés comme des EIG. Il s'agit :

- de douleurs sévères rapportées dans plusieurs études, soit ayant interrompu la procédure pour des personnes (totalisant quatre cas sur 188 actes), classées en grade 3 de sévérité dans le CTCAE (le maximum pour une douleur cutanée sur cette échelle), soit retardées ou persistantes sur plusieurs semaines avec induration, non rares, affectant alors la vie quotidienne des personnes (classées en grade 3 de sévérité dans l'échelle CTCAE) ;
- de trois malaises vagues classés sévères (grade 3 du CTCAE) ;
- d'atteintes sensitives après traitement du bras, l'atteinte du bras ou de la main (8 cas/60 traitements) et, après traitement du menton, de l'oreille ou de la langue qui ont pu provoquer de la gêne ou un handicap pendant plusieurs semaines (grade 2 ou 3 de sévérité selon la description donnée et susceptibles d'être considérés comme des EIG s'ils sont handicapants). Ces atteintes semblent ainsi plus gênantes que les engourdissements ou les dysesthésies des indications plus anciennes, relatés comme fréquents mais légers dans les études antérieures ;
- d'atteintes durables de la couleur de la peau à type d'hyperpigmentation, durant plus de 6 mois, non rare puisque affectant entre 1,7 % et 6,7 % des personnes dans trois études, atteinte pouvant avoir un impact psychosocial pour les zones visibles selon le CTCAE (grade 2 de sévérité) ;
- d'un cas de brûlures du 2<sup>ème</sup> degré, imputé à une dégradation des modalités d'application ;
- enfin, une hernie inguinale a conduit à une intervention de chirurgie réparatrice avec hospitalisation, ce qui est considéré comme un EIG au regard de la définition présentée dans le chapitre méthode.

Il apparaît que ces dix-sept études rapportent globalement un nombre plus important de données de sécurité que les deux RS présentées précédemment et que le rapport de l'ANSES basé sur des études plus anciennes (avant 2015), moins nombreuses et étudiant un nombre de zones anatomiques plus restreint. De plus, il est relevé de l'analyse des dix-sept études plus récentes des cas d'effets indésirables graves et/ou d'intensité sévère.

### 4.1.3 Publications de cas d'effets indésirables

La sélection de la littérature identifiée à la suite de la recherche documentaire a abouti à conserver sept publications portant spécifiquement sur des cas isolés d'effet indésirable consécutif à un acte de cryolipolyse. Quatre de ces rapports de cas sont présentés ci-dessous (Tableau 5) ; les trois autres, des cas d'hyperplasie paradoxale, sont présentés dans le chapitre suivant dédié à cet EI.

Pour ces quatre études de cas, il s'agit de deux neuropathies, d'une brûlure profonde et d'une gelure. Les modèles d'appareils présentés comme responsables de ces effets indésirables sont de

marques diverses et un n'a pas été identifié. À noter que l'appareil Freeze Sculptor 2 impliqué dans un cas n'a pas fait l'objet d'études originales publiées. Les zones anatomiques traitées sont variables, mais deux concernent des nouvelles localisations, les bras et le menton et les deux autres la zone trochantérienne. La brûlure est survenue au cours d'un second acte de cryolipolyse chez la personne, dans une zone anatomique proche de la première.

Chacun d'eux présente un symptôme identifiable dans la classification des grades de sévérité CTCAE et classé comme sévère dans cette échelle :

- dans le cas de gelure décrit dans la publication écossaise (58), la nécrose correspond au grade 3 de l'ulcération cutanée ou perte de tissu, et dans le cas français, l'étendue de l'atteinte tissulaire atteignant le stade de nécrose est de grade 4 (59) ;
- les auteurs coréens ont eux-mêmes classé la sévérité de l'effet d'atteinte nerveuse de grade 3 (paresthésie) car il a limité les mouvements (activités instrumentales) de la vie quotidienne (25) ;
- le cas américain d'atteinte du nerf mentonnier (60) a eu moins de répercussion sur les activités de la vie quotidienne (grade 2 de dysesthésie dans la classification), mais un désordre de perception et un préjudice physique avec impact psychosocial, les deux durables mais réversibles, sont indiqués.

Ces quatre cas présentent également chacun un critère de gravité selon la définition d'un EIG retenue dans ce rapport (cf. page 28) :

- pour le cas d'atteinte nécrotique après gelure, les séquelles ont été longues, nécessitant des soins pendant plusieurs semaines ;
- dans le cas de brûlure ayant également évolué en nécrose, une hospitalisation a été nécessaire pour réaliser la chirurgie réparatrice sous anesthésie générale et les séquelles étaient encore bien visibles 6 mois après ;
- dans le cas d'atteinte d'un nerf du bras, l'effet a engendré une incapacité fonctionnelle décrite comme perturbant la vie quotidienne, persistant 6 mois ;
- Le cas d'atteinte d'un nerf mentonnier a entraîné localement une incapacité fonctionnelle temporaire et une disgrâce physique au visage, visible pendant 2 mois.

Cette analyse peut être complétée par une remarque sur le caractère inattendu de ces quatre cas du fait de leurs degrés de sévérité et de gravité qui font apparaître ces signalements comme inattendus au regard des données relatives aux atteintes cutanées légères ou nerveuses, très rares, des études présentées au chapitre 4.1.1 et 4.1.2.

**En synthèse**, les faits (deux neuropathies, une gelure et une brûlure) rapportés par les auteurs de ces quatre publications de 2017 et 2018 peuvent constituer des EI graves, sévères et inattendus par l'intensité des symptômes, la nécessité de soins hospitaliers spécialisés et/ou la durée des complications décrites et les séquelles constatées et constituent des faits nouveaux au regard des données antérieures rapportées sur la réalisation de la technique.

Il peut ainsi être pointé que les cas d'atteintes nerveuses sont décrits pour des localisations récentes d'application de cryolipolyse, dans lesquelles le réseau nerveux (bras et visage) est dense, associé à des fonctions motrices et sensorielles prépondérantes par rapport à la zone abdominale. Ainsi, les auteurs soulignent qu'une connaissance anatomique et une précision dans le positionnement des applicateurs sont indispensables pour réduire les risques de survenue de ce type d'effet indésirable grave.

Pour les cas de brûlures / gelure, des causes liées aux modalités de réalisation par les opérateurs faisant pressentir un mésusage de l'appareil ou des défauts dans la technicité du modèle d'appareil de cryolipolyse sont avancées dans les commentaires des auteurs.

Une formation dédiée à la technique pour les opérateurs et une information détaillée des usagers, plus globalement un encadrement des pratiques, sont aussi proposées dans ces publications comme moyens d'éviter certains de ces effets indésirables graves.

Tableau 5. Publications rapportant des cas d'effet indésirable après utilisation de cryolipolyse

Auteur, année de publication, pays (réf) spécialité	Cas (genre, âge)	Procédure concernée: appareil, opérateur, localisation anatomique	EI rapportés : description, localisation Durée des soins et suivi	Commentaires des auteurs
Choong <i>et al.</i> , 2017, Ecosse, Royaume-Uni (58) Chirurgie plastique et reconstructive	femme (53 ans)	Appareil : NR* salon d'esthétique <b>Flancs</b> / 60 min	Déroulement normal de la séance, douleur survenue après réchauffement : deux phlyctènes douloureuses avec inflammation et suppuration de 5 cm x 7 cm, avec douleur intense, exsudat dont l'une est devenue nécrotique sans traitement en 1 semaine, et l'autre est restée au stade d'érythème Prise en charge hospitalière : constat de gelures Traitement local et systémique : vaccination antitétanique, aspirine 75 mg, topique à <i>aloe vera</i> avec pansement absorbant refait 2 fois / semaine pendant 6 s, puis suivi par généraliste	Pas de prise en charge médicale pendant 1 s, consultation généraliste, puis plasticien hospitalier Absence d'assurance en RS du propriétaire du salon Encadrement rigoureux des pratiques et formation des opérateurs nécessaire (accréditation) Information éclairée des personnes relevant de la responsabilité des organismes professionnels
Lee S.J. <i>et al.</i> , 2016, Corée du Sud (25) Dermatologie	femme (24 ans)	Appareil Micoool (HIRONIC, Corée) médecin <b>2 Bras</b> / 30 min	Faiblesse du poignet gauche et des extenseurs des doigts (sévérité 3 sur 5) 10 jours après procédure empêchant la tenue d'objets lourds Traitement des bras effectué 4 semaines après celui du bas abdomen (60 min) Électromyographie 2 mois après l'acte confirmant atteinte d'une branche du nerf radial (nerf postérieur interosseux) Résolution en 6 mois	Surveiller le positionnement sur le bras : éviter position trop près de l'épaule par risque d'atteinte du nerf postérieur interosseux (branche du nerf radial au niveau du coude)
Nseir <i>et al.</i> , 2017 France (59) Chirurgie plastique et reconstructive	femme (42 ans)	Appareil Freeze Sculptor 2 (SUS Advancing Technology Co. Chine) dermatologue <b>Cuisse</b> (région trochantérienne)	1 <sup>ère</sup> séance sur les flancs (60 min -5° C) suivie immédiatement d'une 2 <sup>ème</sup> à -2° C sur la culotte de cheval. Arrêt de la procédure à 25 min pour douleur intense 2 nécroses cutanées, taille : 1 cm x 6 cm et 15 cm x 4 cm à 26 jours de la cryolipolyse, à 36 jours : nécrosectomie avec fermeture primaire sous anesthésie générale Suivi plus de 6 mois : cicatrices, hyperpigmentation visible sur 2 zones (forme de l'applicateur)	Causalité probable indiquée : manque de gel apparent ou glissement de l'applicateur pendant l'acte. Risques certains du mode d'action de la technique : des appareils standardisés et de haute qualité avec applicateurs fiables sont indispensables

Auteur, année de publication, pays (réf) spécialité	Cas (genre, âge)	Procédure concernée: appareil, opérateur, localisation anatomique	EI rapportés : description, localisation Durée des soins et suivi	Commentaires des auteurs
Lee Y.N. <i>et al.</i> , 2018 USA (60) Dermatologie	femme (60 ans)	Appareil CoolSculpting (Zeltiq, USA) 2 applicateurs Coolmini concomittents dermatologue <b>Sous Menton</b>	Fourmillement et diminution des sensations des deux joues et zones sous maxillaires, plus marquée à gauche juste après la séance, traitement par AINS À 15 j et à 1 mois : dysesthésie légère avec sourire dissymétrique, engourdissement gingival et buccal Disparition des symptômes à 2 mois	Causalité indiquée : atteinte du nerf mandibulaire gauche Utilisation conjointe de deux applicateurs dans une zone de laxité des tissus La localisation préalable des nerfs par stimulation pourrait prévenir cette complication

\*NR : non renseigné, AINS antiinflammatoire non stéroïdien.

#### 4.1.4 Publications sur l'hyperplasie paradoxale (HP)

Dans la littérature sélectionnée pour la présente évaluation, l'HP est l'objet d'une revue systématique (35) publiée en janvier 2017 et de trois études, plus récentes datées de mars, août et novembre 2017, qui rapportent de nouveaux cas (3, 4 et 1 cas respectivement) non consignés dans cette revue (61-63).

L'HP consiste en l'apparition plusieurs mois après la cryolipolyse d'un tissu graisseux excédentaire, notable à la palpation, dont la masse, de consistance molle ou plus ferme selon les rapports, croît sur plusieurs semaines et ce, quel que soit le site anatomique traité (22, 64, 65). Son mécanisme est schématiquement assimilable à une réponse - telle que classiquement décrite en pharmacologie - à un traitement par un effet paradoxal (ou opposé à l'effet attendu).

Les auteurs de la revue systématique sur l'HP ont retrouvé dix publications (dont trois présentations en congrès) satisfaisant leurs critères de sélection et colligeant au total seize cas : toutes les publications de cette revue semblent concerner des appareils de la société Zeltiq, avec des modèles d'applicateurs variables en taille et en localisation (cf. Tableau 6). Ces auteurs entérinent la possibilité d'un taux d'incidence plus élevée dans le genre masculin et, ayant identifié des cas de jumeaux dans deux cohortes, suggèrent la réalisation d'études avec un volet génomique pour évaluer l'hypothèse de susceptibilités génétiques.

Les trois publications plus récentes rapportent, également pour le DM CoolSculpting® (cf. Tableau 6) :

- trois cas sur 192 sujets traités pour un auteur américain qui calcule une fréquence de survenue de 0,52 % sur la base de sa pratique (3) (61) ;
- quatre cas sur 398 personnes traitées (soit environ 1 % en fréquence) dans une étude rétrospective française (62). Dans cette étude, les personnes atteintes d'HP étaient de sexe féminin pour trois d'entre elles, âgées de 78, 54 et 43 ans, et de sexe masculin pour la dernière (52 ans). Après application sur la partie sub-ombilicale de l'abdomen avec un applicateur large pendant 60 min, trois cas sont apparus à 2, 3 ou 4 mois continuant à augmenter pendant 1 à 2 ans. Le dernier cas concernait une femme qui avait reçu un traitement sous-mentonnier, soit le premier cas signalé pour cette localisation ; à noter que ces auteurs préconisent de poursuivre le suivi des personnes au moins 6 mois (62) après la cryolipolyse ;
- un cas chez une femme de 54 ans traitée sur les deux côtés de l'abdomen supérieur avec un applicateur large pendant 60 min, qui a vu apparaître un tissu ferme mais non douloureux après 3 mois qui a encore grossi pendant 3 autres mois. Cette complication a été traitée par une intervention chirurgicale (enlèvement de 200 ml de graisse par liposuction tumescence sans anesthésie générale), mais l'HP est réapparue après 3 mois (63). Les auteurs suggèrent que le nouveau stress cellulaire produit par la liposuction restimulerait les cellules pro-lipogéniques et serait donc inopportun.

Les auteurs de certaines de ces publications ont procédé à des examens histopathologiques par prélèvement de ce tissu sous-cutané après liposuction et ont fourni des données contradictoires :

- pour certains, un nombre de cellules interstitielles vivantes diminué (66) ou pas (62), un désordre dans l'apparence des adipocytes et une hypervascularisation (65), ou une prolifération d'adipocytes (62) et plus de fibrose que sur un prélèvement effectué dans une autre zone tissulaire 12 mois après la procédure (67) ;
- pour d'autres, aucune augmentation de fibrose ou du nombre d'adipocytes, mais moins de vaisseaux sanguins (61, 62) et des contours cellulaires irréguliers 7 mois après la procédure (66).

Des publications rapportent qu'aucune différence dans les tissus n'est visible en IRM (65, 68), alors que la plus récente indique qu'une hypertrophie est observée au niveau de la couche superficielle du tissu abdominal, située au plus près de l'applicateur lors du choc thermique provoqué par la cryolipolyse (62).

Cependant comme le pointe une de ces publications, chaque analyse ne repose que sur le prélèvement unique d'un seul sujet, fait dans chaque cas à des délais différents après l'acte de cryolipolyse (3, 5, 7 ou 12 mois), ce qui pourrait expliquer ces divergences puisqu'il transparaît que la HP suivrait un processus long d'apparition et de progression avant stabilisation, sans régression naturelle même après deux ans (62).

**Tableau 6. Publications rapportant des cas d'hyperplasie paradoxale après cryolipolyse**

Auteur, année de publication (réf)	Nombre de cas sexe : F/H	Fréquence estimée	Localisation (nombre) Appareil	Action correctrice (nombre)
Ho <i>et al.</i> (35)	1 F, 1 H (65)	0,0051 %	Bas abdomen (1) abdomen (1) CoolSculpting (Zeltiq, USA)	Abdominoplastie (1) Refus (1)
	1 H Macedo <i>et al.</i> , 2014 (69)	0,0032 %	Bas abdomen (1) CoolSculpting (Zeltiq, USA) ?	Liposuccion (1)
	1 F Rafael <i>et al.</i> , 2014	ND*	Abdomen (1) Appareil CoolSculpting (Zeltiq, USA)	Chirurgie bas abdomen (Pannectomie) (1)
	1 H (22)	0,021 %	Pectoraux (1) Appareil CoolSculpting (Zeltiq, USA)	2 autres cryolipolyses Liposuccion tumescente (1)
	2 H (67)	0,47 %	Pectoraux (1) bas abdomen (1) CoolSculpting (Zeltiq, USA)	2 autres cryolipolyses aggravation (1) Liposuccion (2)
	2 F jumelles Rai S. 2015 (70)	ND	Bas abdomen et flancs (2) CoolSculpting (Zeltiq, USA) ?	Liposuccion tumescente (2)
	1 H (68)	ND	Bas abdomen (1) CoolSculpting (Zeltiq, USA)	Liposuccion tumescente (1)
	1 F (64)	0,17 %	Cuisse (1) CoolSculpting (Zeltiq, USA)	?
	4 H (71)	0,78 %	Bas abdomen (4) CoolSculpting (Zeltiq, USA) ?	?
1 F (66)	ND	Abdomen et flancs (1) CoolSculpting (Zeltiq, USA)	1 autre cryolipolyse Liposuccion (1)	
Karcher <i>et al.</i> (61)	2 F, 1 H	0,52 %	Haut abdomen (1) Abdomen (1) Bas abdomen (1) CoolSculpting (Zeltiq, USA)	liposuccions (3)

Auteur, année de publication (réf)	Nombre de cas sexe : F/H	Fréquence estimée	Localisation (nombre) Appareil	Action correctrice (nombre)
Stroumza <i>et al.</i> (62)	3 F, 1 H	1,0 %	Bas abdomen (3) Sous menton (1) CoolSculpting (Zeltiq, USA)	liposuccion (1) liposuccion en attente (2) refus (1)
Friedmann D, 2017 (63)	1 F	ND	Haut abdomen (1) CoolSculpting (Zeltiq, USA)	Liposuccion tumescente (récidive de l'HP à 3 mois)

ND\* : non déterminée.

Sur la base de la méthode d'analyse suivie et des données de ces publications, il peut être avancé que :

- concernant la sévérité de cet EI, le CTCAE contient une rubrique « désordre du tissu cutané et sous-cutané » qui classe en grade 3 les désordres sévères ou médicalement significatifs, engendrant une hospitalisation pour la traiter, ce qui est le cas de l'HP après cryolipolyse.
- Concernant la gravité de cet EI, l'HP peut être classée en EIG sur plusieurs critères :
  - elle présente un caractère non réversible, handicapant au plan psychologique, voire physique selon sa localisation et son ampleur ;
  - pour la corriger, une chirurgie est nécessaire : liposuccion, lipoaspiration, qui sont des techniques invasives réalisées en établissement de santé, au bloc opératoire, présentant leur propre risque de danger pour la santé de la personne, notamment par l'invasivité du geste associée à un risque anesthésique et infectieux.
- Concernant la fréquence de cet EIG :

La première publication sur cet effet indésirable d'HP en 2014 après utilisation de l'appareil CoolSculpting® reprise dans la RS (65) a estimé sa fréquence à 0,0051 % (soit 1 sur 20 000 sujets) sur la base des notifications reçues par le fabricant. En 2015, un autre auteur (67) fait état d'un taux de 0,47 % (deux cas masculins sur 422 traitements), soit 100 fois plus que ce qu'indiquaient les auteurs publiant des données en lien avec le fabricant. À la suite, le taux recalculé fin 2015 par la société Zeltiq était de 0,025 % [établi sur plus de 2 millions de traitements avec 473 cas, dont 42 % d'hommes, alors qu'ils représentent 15 % des personnes traitées (64)]. En 2016, des auteurs pointent sur la base de leur expérience d'un centre du sud des USA, quatre cas d'hyperplasie survenus chez des hommes (quatre sur 510 patients), soit un taux de 0,78 % (71). Les auteurs de la RS dénoncent la probable sous-estimation du fabricant de CoolSculpting®, alors que les dernières publications rapportent une augmentation significative de sa fréquence de survenue par rapport aux estimations antérieures, en avançant des taux de 0,52 % (61) et jusqu'à 1 % (62), ce qui est susceptible de constituer un fait nouveau en matière de matériovigilance<sup>27</sup>. Ces nouvelles estimations classent la fréquence de cet EIG non plus en rare, comme indiqué dans les premières publications en 2014, mais - avec un recul d'utilisation plus important et un plus grand nombre d'actes de cryolipolyse - en peu fréquent (survenue > 1/1000, < 1/100), voire en fréquent (1/100), si le taux avancé récemment était confirmé.

De ce fait, les publications les plus récentes recommandent d'informer clairement les personnes de sa possible survenue en leur indiquant une fréquence actualisée (35, 62). À noter que l'HP est citée, mais sans chiffrer sa fréquence, dans la notice d'information aux personnes datée de 2017 du fabricant Zeltiq (13) présentée au chapitre 1.2.3 de ce rapport.

<sup>27</sup> L'article 88 du règlement européen 2017/745 prévoit l'obligation faite aux fabricants de notification aux autorités compétentes par un rapport de tendance en cas d'augmentation significative de la fréquence des EI attendus (72).

- En matière de causalité de la survenue de cette réaction nocive, les explications retrouvées sont diverses :
  - l'utilisation d'applicateurs larges qui créent une aspiration plus forte, agressive, sur la couche cutané-graisseuse, est décrite comme une possible cause d'hyperplasie (35, 71). Un auteur considère de plus que traiter une HP débutante par une nouvelle séance de cryolipolyse est néfaste pour son évolution et qu'il est prudent d'attendre la stabilisation de l'HP au cours du temps avant de réaliser une chirurgie de liposuction (62). Certaines formes de chirurgie correctrice pourraient ne pas être opportunes pour d'autres auteurs (63) ;
  - le dimorphisme sexuel dans la structuration de la graisse serait la cause de la fréquence plus élevée de cet effet chez l'homme (35, 71, 73).

Les auteurs de ces argumentaires préconisent que des recherches soient organisées sur son origine, proposent des restrictions dans les indications ou des modifications des modalités de réalisation des actes de cryolipolyse (35). Ces discussions rendent possibles l'hypothèse de mésusages actuels de la technique qui n'auraient pas encore été identifiés.

**Au total**, la survenue d'une hyperplasie du tissu graisseux sur le site traité par cryolipolyse (dite paradoxale) a fait l'objet de plusieurs publications spécifiques et elle est maintenant établie. Sa survenue se produit généralement entre 3 à 9 mois après une ou plusieurs actes de cryolipolyse, elle n'a été décrite et rapportée qu'avec le dispositif très largement le plus étudié, le dispositif médical CoolSculpting®.

L'HP paraît consubstantielle au mécanisme d'action, mais avec les connaissances actuelles, l'origine de sa survenue n'est pas formellement identifiée ; toutefois, la cryolipolyse pourrait être, selon des auteurs, déconseillée dans certaines catégories de personnes qui seraient plus à risque. Ainsi, ils décrivent qu'elle est plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Au vu des référentiels retenus dans cette évaluation, l'HP peut être considérée comme un EI d'intensité sévère et représente un EIG par son caractère non réversible avéré et la nécessite d'une chirurgie correctrice pour la faire disparaître.

Les publications les plus récentes fournissent une estimation qui classe la fréquence de cet EIG non plus en rare, comme indiqué en 2014, mais - avec un recul d'utilisation plus important et un plus grand nombre d'actes de cryolipolyse - en peu fréquent (survenue comprise entre 1/1000 et 1/100), voire fréquent (supérieur à 1/100 et moins de 1/10), ce qui demande confirmation, mais cet accroissement de la fréquence constitue un fait inattendu.

Du fait de ce niveau de risque, les publications les plus récentes recommandent tout à la fois, de rechercher son étiologie, ce qui permettrait de restreindre les indications ou de modifier les modalités de réalisation des actes de cryolipolyse pour éviter un éventuel mésusage, d'informer clairement les personnes de la possible survenue d'une HP en leur indiquant une fréquence actualisée et de poursuivre le suivi des personnes au moins 6 mois après la cryolipolyse.

## 4.2 Données issues d'autres sources d'information

### 4.2.1 Données issues de bases de données dédiées à la vigilance

#### ► Base de données MAUDE

Cette base gérée par la FDA est dédiée à la déclaration des événements indésirables impliquant les DM et déclarés indifféremment par un usager, un professionnel de santé ou le fabricant sur la base des déclarations qui lui sont rapportées. Sont accessibles les données des dix dernières années.

Au 28 février 2018 (dernière interrogation le 13/03/2018), 111 cas d'EI ont été identifiés dans cette base de données, tous consécutifs à l'utilisation du dispositif médical CoolSculpting®. Parmi ces 111 cas rapportés, le premier le 15 septembre 2011 pour une survenue en novembre 2010, trois sont des déclarations d'inefficacité du fait d'usagers, et les 108 autres sont des EI. Parmi ces 108 cas, onze doublons (ou des suivis de l'EI) et deux triplets ont été détectés. Ainsi, 93 cas peuvent être catégorisés (sachant que quelques cas décrivent deux effets différents). La lecture des cas, verbatim compris, a conduit à répartir ces déclarations de la façon suivante (cf. Tableau 7) :

**Tableau 7. Base de données MAUDE : signalements d'événement indésirable pour le DM CoolSculpting®**

Type d'effet	Nombre H, F, NP*	localisation	Traitement / suivi
<b>Hyperplasie paradoxale</b>	n=51 f=24, h=23, NP=4	Abdomen Dos Hanches	Liposuccion Chirurgie (visée esthétique)
<b>Hernie abdominale</b>	n=9 f=5, h=3, NP=1	Abdomen	Chirurgie réparatrice
<b>Hernie ombilicale</b>	n=10 f=5, h=5	Ombilic	Chirurgie réparatrice
<b>Douleurs - induration</b>	n=6 F=2, NP=4	Abdomen	Antalgiques, AINS, topiques Drainages lymphatiques, ultrasons
<b>Brûlures / surinfection</b>	n=5 (F)	Bras Sous menton Abdomen n=3	Antibiotiques, corticoïdes, laser
<b>Atteinte de la pigmentation cutanée</b>	n=3 F=2, NP=1	Variable, mais toujours sur le site d'application de l'appareil de cryolipolyse	Traitement local : topiques
<b>Texture cutanée modifiée</b>	n=5 F=3, NP=2	Variable, mais dans la zone traitée	Traitement local : topiques
<b>Névralgies</b>	n=5 F=2, NR=3	Abdomen	Médicament Gabapentine n=3 Chiropraxie n=1
<b>Thrombose de veine profonde</b>	n=1 (F)	bras	Intervention chirurgicale anticoagulant / 6 mois
<b>Anévrisme cérébral</b>	n=1 (NR)	NR	NR

\* NR : non renseigné, lorsque la déclaration est effectuée par l'utilisateur, il n'est souvent pas possible d'identifier son genre à travers la langue anglaise

La présentation faite ci-dessus a été constituée sur la base des descriptions (verbatim) disponibles pour chaque cas, puisque, comme précisé ci-dessus dans la partie 3 (Méthode), le contenu de cette base n'est pas standardisé en matière d'information obligatoire à apporter et dans ce contexte, tous les éléments concernant la sévérité et la gravité ne sont pas accessibles selon les descriptions et la qualification du déclarant.

Toutefois, les types EI décrits dans les études cliniques présentées précédemment sont retrouvés dans les données américaines de surveillance du marché : les douleurs, les atteintes cutanées avec hyperpigmentation ou modification de la texture, des indurations, des névralgies, ainsi que quelques cas de brûlures.

Nonobstant cette présentation susceptible d'être entachée de biais, un classement selon les référentiels retenus dans cette évaluation de sécurité en tant qu'EIG est possible pour tous les événements déclarés à type de hernie (n=19), d'hyperplasie paradoxale (n=51) ou de thrombose veineuse (n=1), qui ont nécessité le recours à une intervention chirurgicale et en milieu hospitalier, soit 59 % des incidents rapportés dans cette base de données. Cette recherche pointe pareillement que la survenue d'HP est un motif très fréquent de signalement après un ou plusieurs actes de cryolipolyse (51/91), mais les données ne permettent pas d'en évaluer objectivement la fréquence, sans disposer du nombre total de cryolipolyses réalisées et avoir la garantie de l'exhaustivité des signalements des cas d'HP dans le contexte national de ce pays. À remarquer aussi que l'un des cas les plus récents (05/12/2017), une gelure profonde au niveau de l'abdomen ayant nécessité des soins hospitaliers est survenue dans un spa. Le déclarant, un professionnel du spa, indique que l'appareil a été importé et que l'opérateur n'avait reçu ni instruction écrite ni formation à la technique (il existe ainsi un doute non sur le type de technique utilisée, mais sur la marque de l'appareil incriminé).

La consultation de cette base publique montre par ailleurs à travers plusieurs déclarations que les usagers manifestent aisément leur mécontentement après s'être prêté à la cryolipolyse et souhaitent une information complète et loyale sur les techniques d'esthétique qui leur sont proposées afin de prendre une décision éclairée.

► **Signalements collectés par l'ANSM (base européenne EUDAMED non encore fonctionnelle)**

**Cas survenus en France, signalés à l'ANSM**

À la date du 25 janvier 2018, l'ANSM avait reçu deux signalements en matériovigilance identifiés comme associés à l'utilisation d'un appareil de cryolipolyse ayant le statut de DM en France (Tableau 8). Pour rappel, l'ANSM n'est pas destinataire des signalements relatifs aux appareils électriques de cryolipolyse, non déclarés comme DM.

**Tableau 8. Déclarations de matériovigilance pour des DM de cryolipolyse à l'ANSM**

Identification	Type d'effet indésirable	Localisation	Traitement / suivi	Cause possible / suspectée
Cas n°1 Sujet de sexe féminin Décembre 2016	Brûlures sur un bras après une séance de cryolipolyse (les deux bras traités simultanément) Médecin en établissement de santé Appareil CRISTAL®, société Deleo SAS, (marquage CE0086)	<b>Bras</b> (gauche)	Phlyctènes et œdème (5 cm) par brûlure du 2ème degré Soins et protection de la plaie journaliers apportés par le praticien pendant 15 jours, en lien avec un service des brûlés d'un CHU Suite à la cicatrisation, persistance d'une hyperpigmentation	Problème de refroidissement de la pièce à main ou insuffisance de gel protecteur ou mauvais positionnement de la lingette

Identification	Type d'effet indésirable	Localisation	Traitement / suivi	Cause possible / suspectée
Cas n°2 Sujet de sexe féminin Mai 2017	Brûlures sur les flancs après une séance de cryolipolyse (5 <sup>ème</sup> <u>réalisée</u> ) en cabinet médical Appareil CRISTAL <sup>®</sup> société Deleo SAS	<b>Flancs</b>	Brûlures du 2 <sup>ème</sup> degré Après cicatrisation, persistance de marques brunes	Aspiration de la lingette par la pièce à main

Dans ces deux cas, la réaction nocive est constituée d'une atteinte du tissu avec brûlures du 2<sup>ème</sup> degré ayant nécessité des soins médicaux de suite pendant plusieurs jours. Les déclarants attribuent la cause de l'incident à l'interface entre la peau et la pièce à main d'application constituée d'une lingette protectrice pour l'appareil DM Cristal<sup>®</sup>, qui n'a pas été opérant lors de ces cryolipolyse pour prévenir le risque d'atteinte cutanée par le froid. Les opérateurs ayant la qualité de médecins, les éléments disponibles indiquent que les soins ont été apportés rapidement après le constat d'incident sur la machine et d'EI pour la personne.

Ainsi, selon les éléments collectés, l'analyse permet de relever que ces deux cas de brûlures sont d'une sévérité de grade 2 selon le CTCAE, qui expose que le délai de dispensation des soins est un facteur déterminant pour circonscrire la dimension de l'atteinte tissulaire (cf. Annexe 5), ce qui a été fait pour ces deux cas.

Néanmoins, ces cas peuvent être considérés comme des EIG du fait de l'incapacité fonctionnelle et des soins nécessaires engendrés par l'incident sur une durée relativement longue, ainsi que des séquelles restées apparentes sur la peau après la fin de l'épisode aigu pour les deux.

À noter également qu'il est déclaré dans un cas que les brûlures sont survenues lors d'une cinquième séance de cryolipolyse, sans qu'il soit confirmé que la même zone anatomique avait été traitée lors de ces séances. Il faut également souligner que ces signalements sont en contradiction avec la notice d'information patient pour le DM Cristal<sup>®</sup> présentée dans la partie contexte de ce rapport qui indiquait en août 2016 « aucune complication sévère survenue sur 1 200 zones traitées » ; ces EIG peuvent être considérés de ce fait comme inattendus.

### Enquête de l'ANSM auprès des autres agences européennes

Au 12 janvier 2018, l'ANSM a transmis à la HAS les résultats de la consultation qu'elle a menée auprès des autorités compétentes sur les DM des autres pays européens concernant les incidents déclarés après cryolipolyse (en absence de fonctionnalité de la base EUDAMED, en cours d'élaboration au jour de la demande). Elle a obtenu quinze réponses d'autres agences européennes, parmi lesquelles trois avaient eu connaissance de douze incidents associés à la cryolipolyse, de nature suivante :

- un cas de gelure déclaré à l'autorité tchèque, imputé à une défaillance du DM COOLIPOTWIN<sup>®</sup>, (société DAYEANG Médical, Corée du Sud) (action corrective menée : ajout de trois contrôles de sécurité sur appareil) ;
- deux cas de cloques (brûlure de 2<sup>ème</sup> degré) rapportés un au Royaume-Uni et l'autre aux Pays-Bas sur des dispositifs non identifiés lors des signalements ;
- huit cas d'HP déclarés aux Pays-Bas pour le DM CoolSculpting<sup>®</sup> ayant nécessité une intervention correctrice (liposuction) ; taux de survenue estimé en septembre 2016 à 0,027 % ;
- un cas de douleur intense provoquée par la cryolipolyse rapporté au Royaume-Uni (appareil CoolSculpting<sup>®</sup>) ayant nécessité une hospitalisation.

Il apparaît de ce constat que dix des douze effets indésirables rapportés seraient d'une intensité sévère (grade 3 de l'échelle CTCAE pour la gelure, la douleur et l'HP), hormis les deux cas de

cloques pas assez étayés pour confirmer cette sévérité (grade 2 ou 3 de l'échelle CTCAE, selon l'étendue des brûlures et les soins nécessaires). De façon complémentaire, ces dix cas relèvent d'une gradation en EIG du fait d'une hospitalisation, d'un handicap permanent et/ou d'un recours à la chirurgie.

Bien que l'ANSM ait contacté tous ses correspondants des états membres de l'Union européenne, il n'est pas possible de garantir l'exhaustivité de cette enquête puisque seules quinze réponses sont parvenues. Cette enquête témoigne - au vu du faible nombre de pays de la Communauté européenne (n=3) détenteurs d'information sur la pratique et les appareils de cryolipolyse sur leur territoire - d'une absence actuelle d'harmonisation du niveau d'encadrement des pratiques de ce domaine de l'esthétique.

### ► Données françaises sur les Évènements Indésirables graves Associés à des Soins

#### Signalements auprès de la HAS

Une interrogation a été faite par la Mission de sécurité du patient (MSP) à la HAS sur la base REX (retour d'expérience, partie I de 2008-2015 et partie II à partir de 2016) pour la chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique (PLASTIRISQ), cette base ayant comme finalité l'accréditation des chirurgiens plasticiens. À la date du 4 décembre 2017, aucun cas n'a été identifié concernant un incident en rapport avec un acte de lipolyse par technique de cryolipolyse.

#### Signalements auprès des ARS

Les réponses au questionnaire de la HAS adressé aux Directeurs Généraux des dix-sept ARS du territoire métropolitain et des Départements d'Outre-Mer ont été reçues du 21 janvier au 23 avril 2018.

Quatorze réponses sur dix-sept sont parvenues : les trois ARS n'ayant pas répondu correspondent à des régions fortement peuplées : Ile-de-France, Auvergne-Rhône-Alpes, Nouvelle Aquitaine.

Certaines des ARS ayant répondu ont eu connaissance de cas d'EI faisant suite à une séance de cryolipolyse (cf. Tableau 9).

Tableau 9. Signalements transmis aux ARS

Identification	Type d'effet indésirable Lieu de réalisation Appareil (marque)	Localisation de l'EI	Traitement / suivi Séquelles éventuelles
Cas n°1 (femme)	<b>Panniculite douloureuse</b> Acte réalisé en centre esthétique Appareil Micool®	NR*	Application locale de massages (n=3) Pas de séquelles
Cas n°2 (femme)	<b>Brûlures</b> Acte réalisé en centre esthétique Appareil Ice-Slim (Celestetic)	Abdomen	Prise en charge au service des grands brûlés d'un CHU (février 2018) Évolution NR ; plainte déposée auprès du TGI
Cas n°3 (femmes)	<b>Brûlures profondes</b> Actes réalisés en salon d'esthétique Appareils NR*	NR*	Prise en charge de plusieurs femmes au service des grands brûlés d'un CHU : greffes cutanées nécessaires pour certaines Évolution NR*

\* NR : non renseigné

- s'agissant de la sévérité de ces EI, les atteintes du tissu cutané et sous-cutané correspondent pour deux plus légères (panniculite douloureuse, brûlures avec traitement médical local) à des EI de grade 2 de l'échelle CTCAE, mais les brûlures profondes avec greffes (reconstruction) sont classées en grade 3 ;
- au moins trois des cas ont nécessité une prise en charge hospitalière dans une structure spécialisée pour les grands brûlés et au moins deux, une intervention chirurgicale de reconstruction par greffes cutanées (signalements de plusieurs cas non précisément décrits effectués par des médecins), sans information donnée sur l'évolution des séquelles. Ces cas répondent à des critères de la définition d'un EIG (hospitalisation, incapacité) ;
- à noter que toutes les déclarations concernent des séances de cryolipolyse réalisées dans des centres d'esthétique.

*NB : ce sous-chapitre sur les signalements fournis par les ARS sera mis à jour si les ARS mentionnées ci-dessus répondent.*

#### **4.2.2 Données récentes concernant le DM CoolSculpting® aux USA**

##### **► Données émanant d'une évaluation récente de la FDA**

Lors de l'autorisation de mise sur le marché d'un DM, la FDA publie un document résultant de l'évaluation réalisée à cette fin. Dans le document rendu public autorisant un nouveau type d'applicateur de l'appareil de cryolipolyse de marque Zeltiq (réf. K160259), la FDA a indiqué le 14 mars 2016 : « *les effets secondaires courants de la procédure comprennent l'érythème, les ecchymoses et l'engourdissement qui disparaissent habituellement dans le mois qui suit. Sur la base de la revue de la littérature, six cas seraient à considérer comme des événements indésirables graves. Ces EIG incluent trois cas d'hyperplasie paradoxale à l'abdomen, un cas d'HP touchant à la fois l'abdomen, le dos et les flancs et un cas de contour irrégulier de la peau à l'abdomen, un cas au flanc. Pour 4 792 traitements dans les études publiées, l'incidence des EIG est très faible (0,13 %). Compte tenu du fait que 76,8 % des traitements ont été réalisés à l'abdomen et aux flancs, ce taux d'incidence ne montre aucune indication claire de la spécificité du site de traitement<sup>28</sup>* » (74).

Cette évaluation de la FDA est récente, datant de 2016, alors que l'évaluation initiale du DM CoolSculpting® a été réalisée en 2010 (voir la partie 1 de contexte). Sur la base d'une revue des données publiées (études sous l'égide du fabricant), elle met en exergue la survenue possible d'EIG après cryolipolyse à visée esthétique, estimés peu fréquent (0,13 %). Il est à souligner que la classification de la FDA concernant la notion d'EIG est convergente avec la classification utilisée dans ce rapport car elle inclut les cas d'HP (quatre cas), en ajoutant les cas décrivant l'apparition d'un contour irrégulier de la peau au niveau local (deux cas), peu retrouvée dans la recherche bibliographique (34). Selon les données prises en compte, à cette date la fréquence de l'HP que l'on peut calculer est de 0,08 %, à comparer avec la dernière estimation du fabricant fin 2015, moins élevée, établie à 0,025 %.

##### **► Rapport annuel 2016 du fabricant Zeltiq Aesthetics (document public)**

Le fabricant Zeltiq Aesthetics décrit les données sur le profil de sécurité du dispositif CoolSculpting® System dans le rapport annuel à destination de ses actionnaires, mais disponible sur Internet<sup>29</sup> :

*« Au 31 décembre 2016, nous avons commercialisé 3,9 millions de procédures. À cette date, environ 4 943 plaintes cliniques nous ont été signalées, ce qui représente 0,10 % de toutes les procédures. Profil de sécurité « Les plaintes cliniques les plus courantes concernent la douleur associée à la procédure, ainsi que les effets indésirables courants, tels que la rougeur et l'œdème. ... Ces effets indésirables sont généralement temporaires et se résolvent en moyenne en une semaine,*

<sup>28</sup> Traduction libre ; voir la référence indiquée pour le texte original.

<sup>29</sup> In : [http://investor.coolsculpting.com/secfiling.cfm?filingid=1193125-11-274260&cik=1415336#D197669D424B4\\_HTM\\_TOC197669\\_1](http://investor.coolsculpting.com/secfiling.cfm?filingid=1193125-11-274260&cik=1415336#D197669D424B4_HTM_TOC197669_1). Traduction libre.

bien que, dans notre étude clinique pivotale, certains patients aient toutefois éprouvé ces effets indésirables pendant plus d'une semaine, dont 7 % ont ressenti des rougeurs cutanées pendant plus d'une semaine, 5 % des patients ont eu des ecchymoses pendant plus d'une semaine et 50 % des patients ont souffert d'un certain degré d'engourdissement (en aucun cas marqué) pendant plus d'une semaine, ce nombre tombant à 7 % après deux mois. Aucun patient n'a signalé d'engourdissement lors de la visite de suivi de six mois. Dans un nombre limité de cas, les patients ont rapporté des effets pendant plus d'une semaine (dans 0,08 % des cas), y compris des douleurs (dans 0,07 % des cas) dans la zone de traitement pendant ou après une procédure CoolSculpting, mais dans chacun de ces cas, ces plaintes rapportées se sont résolues dans les quatre semaines suivant l'apparition des symptômes. Dans de rares cas (moins de 0,01 % des procédures), les patients ont signalé une induration dans la zone de traitement. L'induration était liée à un processus inflammatoire accru et spontanément résolue dans tous les cas rapportés en un à quatre mois après l'apparition des symptômes, à l'exception d'un patient qui prétend que l'induration n'a pas disparu ».

Il apparaît à la lecture de ce document que le fabricant rapporte des EI fréquents (entre > 1/100 et < 1/10), à peu fréquents (entre > 1/1 000 et 1/100) à type de douleur, érythème, œdème, engourdissement et ecchymoses, confirmant les données pointées dans l'analyse des données de la littérature. Il relate également que la durée de certains de ces EI, avec une fréquence qui n'est pas très rare (environ 1/10 000), se compte en semaine voire en mois, ce qui représente un désagrément non négligeable pour les usagers comme en cas d'induration locale, douloureuse.

Ce document du fabricant ne met pas en évidence la survenue possible d'EIG, alors que notamment le cas signalé dans ce texte d'induration déclarée comme persistante plus de quatre mois, handicapante pour l'utilisateur le catégorise en grade 3 de sévérité CTCAE (cf. Annexe 5), donc susceptible de constituer un EIG, et que dans le même temps, la FDA a décrit des EIG survenus avec son DM comme présenté dans le paragraphe précédent.

#### 4.2.3 Informations issues de la demande d'évaluation

Trois signalements avaient été rapportés à la DGS et transmis par elle à la HAS, conjointement à sa saisine. Un autre cas a été adressé à la HAS par un pôle de Santé Publique auprès d'un Tribunal de Grande Instance (TGI), ce pôle ayant été informé de l'évaluation en cours à la HAS par saisine de la DGS. Ces signalements s'étant avérés incomplets, la HAS a ensuite recherché des précisions auprès des instances déclarantes.

Ces quatre signalements concernent la survenue de brûlures, conséquences d'actes de cryolipolyse sur les flancs ou l'abdomen. Ils concernent trois marques différentes d'appareils électriques, c'est-à-dire sans finalité médicale revendiquée, ces appareils n'ayant pas fait l'objet d'une déclaration à l'ANSM à la date de janvier 2018. Ils sont survenus après cryolipolyse réalisée dans un salon d'esthétique et pour trois des quatre cas, il est mentionné que l'EI est survenu après plusieurs séances. Les faits recueillis *in fine* sont les suivants (Tableau 10).

Tableau 10. Signalements transmis par la DGS et par un pôle santé

Identification (sexe, tranche d'âge) Date de survenue	Type d'effet indésirable Appareil Lieu de réalisation	Localisation EI	Traitement / suivi
Cas n°1 Femme âge 30-40 ans juillet 2015	Malaise après une séance de cryolipolyse, puis apparition d'érythème et de phlyctènes des deux flancs traités simultanément (effet survenu après <u>plusieurs séances</u> de cryolipolyse répétées à la fréquence d'une par semaine)	Flancs	Consultation aux urgences hospitalières 4 jours après les faits : brûlure du 2 <sup>ème</sup> degré d'un flanc (20 cm x 5 cm) et du 1 <sup>er</sup> degré de l'autre (10 cm x 4 cm) avec ITT de 15 j). Soin infirmier hospitalier pendant cette

Identification (sexe, tranche d'âge) Date de survenue	Type d'effet indésirable Appareil Lieu de réalisation	Localisation EI	Traitement / suivi
	Douleur sévère Actes réalisés dans un salon d'esthétique Appareil CryoSlim® (BFP Électronique, France)		période et prise d'antalgiques oraux niveau 2 avec incapacité fonctionnelle dans la vie quotidienne. Expertise médicale à 18 mois de l'acte : hyperpigmentation visible séquelle de brûlure de 2 <sup>ème</sup> degré
Cas n°2 Femme âge NR juillet 2015	Brûlures sur l'abdomen après une séance de cryolipolyse (4 <sup>ème</sup> réalisée) Réalisée dans un salon d'esthétique Appareil Cryolipolyse CR-870 (Lux laser, Luxembourg)	<b>Abdomen</b>	Brûlure du 2 <sup>ème</sup> degré : traitement local et soins infirmiers durant 2 mois, douleur sévère Expertise médicale à 21 mois de l'acte : séquelle de brûlure de 2 <sup>ème</sup> degré visible (deux taches symétriques d'hyperpigmentation de 1 cm de diamètre) ITT de moins de 3 mois
Cas n°3 Femme âge : 50-60 ans Mars 2017	Brûlures sur le flanc droit après une séance de cryolipolyse (5 <sup>ème</sup> réalisée) Réalisée dans un salon d'esthétique Appareil Cryolipolysis (Slimming SystemBeijing ADSS Development Co, Chine)	<b>Flanc</b>	Consultation hospitalière (ITT de 3 jours pour brûlure second degré sur 12 cm x 5 cm), puis hospitalisation 3 jours en CHU pour brûlure du 3 <sup>ème</sup> degré (75 mm x 25 mm) en avril 2017 dans service des brûlés Intervention chirurgicale exérèse- suture directe (ITT de 21 j) et antalgiques oraux, soins infirmiers toutes les 48 h (prolongation d'ITT) Chirurgie réparatrice
Cas n°4 Femme âge NR* Mars 2017	Brûlures abdominales profondes après une séance de cryolipolyse réalisée dans un salon d'esthétique Appareil CryoSlim® (BFP Électronique, France)	<b>Abdomen</b>	Hospitalisation dans service des grands brûlés Greffe de tissu programmée

\*NR : non renseigné

À noter que dans le contexte de plainte auprès des services judiciaires de la part de la personne victime, l'appréciation des blessures par expertise médicale fait appel à la notion juridique de l'incapacité totale de travail<sup>30</sup>.

Concernant l'analyse de ces quatre cas suivant la méthode suivie dans cette évaluation (sévérité, gravité, fréquence, caractère inattendu) sur la base des données fournies, il est retenu :

- s'agissant de leur sévérité, dans chacun de ces EI, les atteintes du tissu cutané et sous-cutané (brûlures de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré) et/ou la douleur associée constatées après la procédure correspondent à des EI de grade 3 de sévérité CTCAE ;
- s'agissant de leur gravité, elle paraît manifeste pour chacun de ces quatre cas, car au moins deux critères classant en EIG sont conjointement retrouvés : une hospitalisation et/ou des inca-

<sup>30</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1120330/fr/certificat-medical-initial-concernant-une-personne-victime-de-violences](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1120330/fr/certificat-medical-initial-concernant-une-personne-victime-de-violences).

pacités totales de travail (ITT) traduisant le handicap constaté avec des séquelles à long terme et/ou la nécessité de réaliser une chirurgie réparatrice, afin que la personne recouvre l'apparence cutanée antérieure à la cryolipolyse ;

- pour la recherche d'explication causale pour ces cas :
  - ces quatre EIG sont survenus suite à des actes réalisés en salon d'esthétique et les personnes n'ont pas bénéficié d'une prise en charge de soins immédiate dans les lieux de réalisation des actes. Ils n'ont eu qu'ultérieurement recours à des professionnels de santé, en situation d'urgence du fait de l'intensité de leurs symptômes ou de façon assez retardée, obérant la rapidité d'une évolution favorable (cf. évaluation de la sévérité par la CTCAE) ;
  - dans trois des situations présentées, l'effet est survenu après plusieurs séances successives de cryolipolyse, sans que l'on sache si elles ont été réalisées sur la même zone et la durée de l'intervalle entre les actes de cryolipolyse. Or, certains fabricants indiquent dans leur documentation un délai pour le retraitement d'une même zone anatomique : pour CryoSlim<sup>®</sup>, un délai minimum de 6 semaines est préconisé dans le manuel d'utilisation. Le non-respect de cette instruction peut donc être considéré comme un mésusage de la technique ;
- de plus, les éléments conjoints forts de sévérité et de gravité font apparaître ces signalements comme des faits inattendus pour les atteintes cutanées au regard des données présentées dans les études, hormis pour les atteintes de la pigmentation qui y ont été décrites.

### **Observation générale sur les cas rapportés en France par l'ANSM et le demandeur**

Le risque de blessure thermique avec atteinte tissulaire par exposition incontrôlée au froid lors de l'utilisation d'appareils de cryolipolyse a été identifié dès la mise à disposition du premier appareil et a été présenté largement dans les recommandations aux fabricants de la FDA qui préconise une attention particulière dans la conception et dans les systèmes de régulation interne mis en place afin de limiter ce risque (6). Dans son rapport de 2016, l'ANSES présente également ce risque de refroidissement excessif avec un appareil de cryolipolyse (1). La survenue de telles atteintes lors d'actes de cryolipolyse paraît alors très vraisemblablement liée à cet acte, en particulier si les conditions de mise en œuvre ne garantissent pas le contrôle de ce risque identifié. De plus, l'observation est peut-être entachée d'un biais de collecte ou de confusion ou est une coïncidence, néanmoins il est constaté que dans les signalements en France de brûlures profondes ayant engendré des ITT de plusieurs semaines, présentés dans le Tableau 8 et le Tableau 10, quatre cas sur six sont survenus après plusieurs séances de cryolipolyse (quatrième ou cinquième séances), mais sans que le détail exact du délai respecté entre séances (rythme recueilli d'une séance par semaine dans un cas) et de la localisation de chaque séance ne soit disponible. À titre d'information, parmi les dix-sept études cliniques présentées au chapitre précédent, huit ont inclus des retraitements d'une zone anatomique, mais les opérateurs ont respecté un intervalle de plusieurs semaines pour ce faire :

- au moins 4 semaines d'intervalle dans une étude sur les pectoraux (23) et 8,5 semaines dans une autre (22) ;
- six semaines, dans une étude portant sur toutes les localisations anatomiques indiquées (55) et dans deux autres études portant sur le menton (27, 28) ;
- huit semaines pour traiter le bras controlatéral (52) ;
- dix semaines pour la 3<sup>ème</sup> étude sous-mentonnaire (50).

Un essai sur l'abdomen a procédé à une séance toutes les 2 semaines sur 2 mois, mais le traitement ne durait alors que 30 minutes (37). Toutefois, cette précaution n'est pas étayée par un argumentaire dans ces études. Pour le DM Cristal<sup>®</sup>, la notice d'information grand public préconise un délai de 4 à 6 mois (29). L'explication donnée est que cette durée est nécessaire pour parachever le processus physiologique enclenché localement au niveau cellulaire par une séance.

Le rapport de l'ANSES rapporte qu'un délai de 6 semaines au minimum entre les séances sur la même zone est conseillé (1). Cette information d'un sur-risque potentiel de brûlures profondes provoquées par un retraitement dans un délai rapproché mériterait qu'une investigation soit menée,

afin qu'un signal auprès des professionnels et des usagers soit émis si nécessaire, pour éviter un mésusage.

#### 4.2.4 Rapports de sinistralité de compagnies d'assurance

Les réponses à la sollicitation de la HAS effectuée en novembre et décembre concernant les plaintes ou recours relatifs à des actes de cryolipolyse dans le cadre des garanties de contrats en responsabilité civile des professionnels réalisant des actes esthétiques reçues des compagnies sont les suivantes :

- la société Panacea Assurances (groupe Pasteur Mutualité) a indiqué le 9 janvier 2018 ne plus couvrir le risque des pratiques de lyse adipocytaire pour les professionnels de santé depuis 2011 du fait « des doutes significatifs apportés aux pratiques » ;
- la société Axeria Iard a fourni en date du 7 mars 2018 les éléments portant sur trois recours d'usagers suite à la pratique de la cryolipolyse. Ils sont dus à des actes réalisés en salon d'esthétique et sont à type de brûlures, plus ou moins sévères (cf. Tableau 11). Dans un cas, une défaillance de protection cutanée liée à la lingette est décrite.

**Tableau 11. Recours d'usagers (mars 2018) auprès de la compagnie d'assurance Axeria Iard relatifs à la cryolipolyse**

Identification	Type d'effet indésirable Lieu de réalisation Appareil (marque)	Localisation de l'EI	Traitement / suivi Séquelles éventuelles
Cas n°1 (femme)	<b>Brûlure légère après une séance de cryolipolyse</b> Acte réalisé par esthéticienne Appareil CryoSkin®	Cuisse	Application locale de crème Pas de séquelles
Cas n°2 (femme)	<b>Brûlures second degré suite à lingette défectueuse</b> Acte réalisé par esthéticienne Appareil de cryolipolyse NR	Hanche Cuisse	Application locale de crème Trace de brûlures
Cas n°3 (femme)	<b>Brûlures</b> Acte réalisé par esthéticienne Appareil CryoSlim® (BFP Électronique, France)	Cuisse	Indéterminé Cas non résolu à la date de l'évaluation

La compagnie MACSF n'a pas répondu à la sollicitation de la HAS, mais ses rapports annuels sur la sinistralité disponibles sur Internet témoignent depuis 2014 de plaintes pénales, de procédures ordinaires, civiles, devant une Commission de conciliation et d'indemnisation (CCI) ou de réclamations amiables relatives à la cryolipolyse. Les sinistres présentés dans ces rapports concernent des médecins d'esthétique et des dermatologues : les zones traitées étaient l'abdomen, les hanches et les cuisses et les dommages à type de brûlures, (effet indésirable le plus souvent rapporté avec quatre cas), de douleurs prolongées (un cas) et de malaise vagal (un cas). L'absence de résultat esthétique ou un résultat esthétique contesté sont indiqués dans quatre réclamations (cf. Tableau 12).

Tableau 12. Sinistres relatifs à la cryolipolyse (rapports 2014-2016) de la compagnie MACSF

Année de recours Spécialité de l'opérateur	Type d'effet indésirable	Localisation de l'EI	Traitement / suivi Séquelles éventuelles
2014 Médecine esthétique : 2 cas	douleur des jambes après séances de cryolipolyse	Cuisse	absence de résultat esthétique
	séances de cryolipolyse à l'abdomen	Abdomen	absence de résultat esthétique
2015 Dermatologie : 2 cas	brûlures (intensité non rapportée)	Hanche	résultat esthétique contesté
	brûlures (intensité non rapportée)	Abdomen	résultat esthétique contesté
2016 Dermatologie : 1 cas	brûlures du premier degré	Abdomen et cuisses	NR
2016 Médecine esthétique : 2 cas	brûlure de second degré de la paroi abdominale	Abdomen	Intervention chirurgicale NR
	chute due à un malaise vagal lors d'une séance au niveau abdominal : fracture des os propres du nez et plaie à l'arcade sourcilière	nez et arcade sourcilière	

Les cas de brûlure ne sont que succinctement détaillés dans ces rapports : ils sont soit du premier degré (un cas) ou de second degré (un cas), soit d'intensité non rapportée (deux cas). Ces atteintes, notamment de second degré, sont susceptibles de constituer un EIG selon les soins requis, le handicap engendré dans la vie quotidienne et les éventuelles séquelles esthétiques.

Un cas de chute due à un malaise vagal lors d'une séance réalisée au niveau abdominal a entraîné une fracture des os propres du nez et une plaie à l'arcade sourcilière. Ce dernier cas constitue un EIG, ayant débuté par une atteinte du système nerveux d'intensité 3 sur l'échelle CTCAE, avec perte de connaissance qui a entraîné une chute dont les blessures ont nécessité une hospitalisation pour intervention chirurgicale (effet d'intensité 3 sur le CTCAE).

*NB : ce sous-chapitre sur les signalements fournis par les compagnies d'assurance sera mis à jour si d'autres compagnies répondent à la sollicitation de la HAS.*

Au total, les données collectées à partir des bases dédiées à la vigilance, des informations récentes concernant le DM CoolSculpting®, des cas signalés par le demandeur de cette évaluation et de ceux colligés par les ARS et des compagnies d'assurance, et qui concernent notamment la pratique de routine de la cryolipolyse, hors études cliniques, mettent en évidence les informations nouvelles suivantes :

- La consultation de la base publique étasunienne MAUDE confirme l'occurrence d'EI avec la cryolipolyse (93 cas) dont une grande proportion (environ sept sur neuf) peuvent être considérés comme graves (hernie ombilicale ou éventration abdominale, thrombose veineuse, hyperplasie locale du tissu adipeux) car nécessitant de la chirurgie réparatrice. Elle montre

en outre que les usagers souhaitent une information loyale sur les techniques d'esthétique qui leur sont proposées.

- La FDA, de son côté, sur la base des données fournies a répertorié six EIG dans une évaluation du DM CoolSculpting® en 2016 avec une incidence estimée de 0,13 %.
- Les bases de matériovigilance en Europe, encore imparfaites et non exhaustives, contiennent également des signalements de même type (HP, douleur intense) ou des cas de brûlures par le froid, soit au global une dizaine d'EIG.
- Des effets indésirables faisant suite à des séances de cryolipolyse ont été récemment signalés sur le territoire national : il s'agit en majorité d'atteintes cutanées par brûlures, souvent sévères, évoluant en nécroses dans plusieurs cas, accompagnées de douleurs sévères (ou de névralgies) handicapantes sur plusieurs semaines qui présentent alors un critère de gravité par le niveau de soin nécessaire (greffes cutanées) et les séquelles constatées. Beaucoup sont survenues hors de structure médicale. À noter que pour d'autres cas, la qualification en sévérité et en gravité de l'effet indésirable n'a pas été possible en l'absence d'éléments suffisamment détaillés dans la déclaration, notamment aux compagnies d'assurance.
- Au vu des diverses sources signalant ces EI et EIG et leur nombre, ils n'apparaissent pas aujourd'hui comme des cas isolés, d'autant plus que l'absence d'encadrement normatif de cette pratique ne garantit pas l'exhaustivité du recueil des données de tolérance et qu'une sous-déclaration est fort probable. Cet état de fait explique aussi l'impossibilité d'estimer la fréquence de ces EI et EIG, parmi l'ensemble des actes de cryolipolyse réalisés dont aucun outil ne permet le dénombrement.
- Plusieurs éléments sont relevés à travers ces EIG : ce risque de blessures thermiques a été identifié dès leur commercialisation par analyse des risques pour les appareils faisant appel à ce procédé. Parmi les signalements de brûlures profondes ayant engendré des ITT, une proportion importante (4/6) est survenue après quatre ou cinq séances de cryolipolyse, mais sans que le détail exact du délai respecté entre séances et la localisation de chaque séance ne soit disponible. De surcroît, lors de la survenue d'un EI dans des lieux ne bénéficiant pas d'un encadrement médical adapté, une insuffisance de soins dans des délais rapides apparaît également comme pouvant être un facteur d'aggravation des symptômes initiaux.
- De plus, une origine associée à des incidents techniques liés à la conception de l'appareil ou à un mésusage peut être avancée dans plusieurs des cas présentés.
- Enfin, il est constaté que le signal de risque d'atteintes graves, notamment cutanées, avec la technique de cryolipolyse n'est pour le moment pas aisément accessible pour le public dans la communication et l'information disponibles sur cette technique à visée esthétique.

### **4.3 Données issues de la consultation publique**

*NB : ce chapitre consistera en la synthèse des réponses parvenues au 28 mai ; les réponses in extenso figurant en annexe.*

## 5. Conclusions et perspective

*NB : la présente version de ce chapitre 5 est issue de l'analyse des données actuellement identifiées par la HAS ; ce chapitre sera mis à jour une fois que l'ensemble des données auront été recueillies et analysées (réponses à la consultation publique et le cas échéant, réponse des ARS et des compagnies d'assurance ne s'étant pas encore manifestées).*

### 5.1 Synthèse et conclusions de l'évaluation réalisée

Cette évaluation relative à l'éventuelle dangerosité de la technique à visée esthétique dénommée cryolipolyse s'est basée d'abord sur la recherche des effets indésirables (EI) de cette technique dans différentes sources, en France et à l'étranger, principalement : littérature scientifique, bases publiques dédiées à la vigilance, demandeur, compagnies d'assurance et réponses à la consultation publique. Ensuite ont été effectuées, selon les éléments disponibles, une catégorisation de ces EI, en fonction de leur éventuelle gravité [en utilisant les définitions homogènes des EI et des EI graves (EIG) du domaine de l'appareil corporelle : cosmétiques, produits de tatouage et compléments alimentaires], de leur sévérité (échelle CTCAE) et de leur caractère attendu ou inattendu, ainsi qu'une estimation de leur fréquence selon l'échelle du CIOMS.

Il ressort de l'examen de la littérature scientifique que des études cherchant à évaluer la cryolipolyse ont été réalisées au cours des dix dernières années. Dans les études originales sélectionnées (dix-sept postérieures au rapport de l'ANSES de décembre 2016, c'est-à-dire postérieures à la date de fin de la recherche systématique réalisée par l'ANSES, à savoir juin 2015), les cryolipolyses ont été réalisées de façon standardisée dans un cadre médical protocolisé, après vérification des critères médicaux, afin d'écartier les personnes présentant des contre-indications, ce qui n'est pas forcément la norme pour des actes non invasifs à visée esthétique. Toutefois, ces études présentent une méthode d'évaluation peu robuste (caractère non contrôlé, études rétrospectives, recueil non systématisé des données de sécurité, absence de gradation des effets indésirables observés, suivi ne permettant pas le recueil des effets au long court). Aucune étude prospective n'a eu comme objectif principal d'étudier la tolérance de la technique. En conséquence, la qualité des données disponibles est médiocre et elles sont de faible niveau de preuve (classiquement, il est considéré que ces caractéristiques, notamment mauvaise qualité méthodologique, conduisent à une sous-estimation des EI, en l'espèce ceux liés à la cryolipolyse). De plus, les deux revues systématiques (RS) publiées en 2015 sur la cryolipolyse pointent qu'une proportion notable d'études publiées ne rapporte pas de données de sécurité, soulignant une absence d'exhaustivité des informations accessibles. Les études analysées montrent que l'acte de cryolipolyse engendre des effets indésirables locaux sur la peau et le tissu sous-cutané à type d'érythème, œdème, engourdissement, ecchymoses, très fréquents mais considérés par les auteurs comme attendus mais peu sévères chez une grande proportion des personnes se prêtant à la cryolipolyse. La douleur ressentie est d'intensité plus variable et peut décider dans de rares cas d'un arrêt de la procédure. Néanmoins, des symptômes d'intensité sévère sont rapportés chez des personnes après cryolipolyse dont certains peuvent être classés en EIG selon la définition retenue, mais les EIG sont très rares dans ces études (hernies, malaises vagues, atteintes cutanées, dysesthésies). Certaines de ces études montrent également que des variations, même faibles, dans les paramètres de réalisation (température, durée d'application) auraient un impact sur le nombre, la durée et l'intensité des effets indésirables dévoilant l'importance à accorder à la réalisation de chaque cryolipolyse dans un contexte individuel.

En ce qui concerne l'hyperplasie paradoxale de tissu adipeux local (HP), elle a fait l'objet d'une revue systématique (RS) publiée en janvier 2017 et de trois études de cas plus récentes (au total treize publications originales de cas identifiées). Il existe également des publications récentes de cas cliniques d'autres effets indésirables en lien avec la cryolipolyse (brûlures, atteintes nerveuses),

ainsi que des cas identifiés dans les bases de données publiques dédiées au suivi de l'utilisation des dispositifs médicaux, tant étasunienne qu'euro péennes.

Des signalements en lien avec des actes de cryolipolyse ont également été collectés au niveau national dans le cadre de ce dossier d'évaluation auprès de diverses instances et de compagnies d'assurance. De par leur intensité de niveau sévère et les critères de gravité retrouvés, ces cas constituent dans leur grande majorité **des EIG qui apparaissent alors inattendus au regard des données des dix-sept études originales et des deux RS présentées ci-dessus, ainsi que du rapport de l'ANSES, ces données étant majoritairement des données antérieures à 2016.**

Ainsi, l'analyse de l'ensemble des données disponibles permet d'identifier des EIG d'atteintes diverses après la cryolipolyse (tissulaire avec séquelles disgracieuses, neuro-sensitive,...), dont le nombre actuel se compte par dizaines, sans aucune garantie d'exhaustivité possible en France du fait de l'absence de définition des faits pouvant faire l'objet d'un signalement et de l'absence d'obligations pour cette pratique lorsque l'appareil utilisé est à visée esthétique. Il est également constaté que les marques d'appareils impliqués dans les EIG sont multiples, bien que parfois non rapportées, et non limitées à celles ayant fait l'objet d'études cliniques préalables.

En ce qui concerne la fréquence de survenue des EI, quelles que soient leur gravité et leur sévérité, elle ne peut être estimée parce qu'aucun système organisé (réglementaire ou commercial) ne fournit le volume d'actes de cryolipolyse réalisés ni ne permet de répertorier ensemble les appareils mis en service avec revendication d'une action de cryolipolyse. Seule l'HP fait l'objet actuellement d'estimations de sa fréquence dans la littérature scientifique internationale car avec la forte augmentation du recours à la cryolipolyse, cet EIG ne paraît plus rare, mais peu fréquent (de 1/1000 à 1/100 actes), alors qu'il présente un caractère sévère et irréversible, corrigé uniquement par chirurgie dont grave. Contrairement à d'autres EI rapportés, l'HP ne semble pas, selon les données disponibles, être liée à des conditions de réalisation de la technique qui seraient non conformes aux préconisations actuelles, et elle est décrite après des actes réalisés par des médecins et avec des appareils ayant le statut de DM.

En ce qui concerne l'information apportée aux personnes avant un acte de cryolipolyse, deux documents d'information préparés par les fabricants à destination des usagers pour les appareils de cryolipolyse ayant la qualité de DM sont disponibles : ils fournissent des informations sur la survenue d'EI, en présentant les plus courants mais sans beaucoup de précision (13) (29). Certains des auteurs ayant rapporté dans la littérature des cas d'EI considérés comme graves pointent que des données plus précises et actualisées sur la survenue des EI, y compris les plus rares mais sévères, invalidants, devraient être apportées aux personnes candidates à la cryolipolyse avant qu'elles n'arrêtent leur choix.

Les quatre publications axées sur des cas d'EIG isolés à types de brûlures, gelures ou neuropathies avancent comme causes possibles à leur survenue : une méconnaissance de la technique et de positionnement corporel incorrect de l'applicateur (bras, sous-menton), des écarts par rapport aux instructions et aux précautions de réalisation des actes par insuffisance de formation constituant des mésusages susceptibles d'être évités. De façon plus générale, une compréhension des facteurs de survenue des effets indésirables identifiés tels qu'ils ont été rapportés est souvent difficile car le niveau d'investigation mené n'est pas standardisé en l'absence d'encadrement de cette activité. Cependant, il est constaté que parmi les signalements français de brûlures sévères, dont des nécroses, ayant engendré des ITT, une proportion importante (quatre cas sur six) était survenues après plusieurs séances de cryolipolyse (4<sup>ème</sup> ou 5<sup>ème</sup> séances), mais sans que le délai exact respecté entre séances et la localisation de chaque séance ne soit disponible. Cette hypothèse d'un sur-risque de brûlures graves potentiellement provoquées par un retraitement dans un délai trop rapproché mériterait qu'une investigation soit menée, si nécessaire par des recherches dédiées. Si ce sur-risque était confirmé, cette information devrait être clairement indiquée sous forme d'avertissement aux opérateurs et aux usagers, imposant un délai minimum déterminé par les fabricants sur la base de données étayées. Par ailleurs, la méconnaissance des règles inscrites dans la notice d'utilisation de l'appareil est une causalité possible de certains des EIG ayant donné lieu à

des plaintes judiciaires en France et susceptibles de constituer des situations de mésusage par les opérateurs (irrespect des modalités d'utilisation et retraitements trop précoces eu égard aux préconisations de certains fabricants). Par contre, des défaillances ou des défauts de conception technologiques (modalités de protection cutanée ou de contrôle de la température) parmi les divers appareils disponibles sont susceptibles d'être à l'origine d'autres de ces EIG. L'analyse fine de chaque cas doit néanmoins faire appel à des informations complètes sur les circonstances de survenue et des ressources spécifiques en vigilance qui ne sont pas du ressort de cette évaluation.

La présente évaluation n'a pas atteint la totalité des objectifs envisagés, faute de données disponibles sur les chiffres quantitatifs des appareils en service sur le territoire, le volume de séances de cryolipolyse réalisées, le nombre, la description des effets indésirables survenus ainsi que leurs conditions de survenue notamment, car la législation sanitaire ne s'applique pas de façon structurée au domaine de l'esthétique dans lequel se situe la pratique de la cryolipolyse à l'heure actuelle. En outre, la sous-déclaration des cas d'EIG est estimée comme importante pour tous les types de produits ou procédures de santé et il est raisonnable de penser que cet état de fait s'applique pareillement aux actes d'esthétique. Cet état de fait conduit donc à une sous-estimation fort probable du nombre d'effets indésirables et à une incapacité à en mesurer la fréquence et la part due à un mésusage.

Toutefois, d'une part la multiplicité des sources d'information et la convergence des faits rapportés pour certains types de risques, cutané par brûlures ou gelures profondes, réactionnel avec l'hyperplasie paradoxale du tissu adipeux, nerveux avec atteinte possible de fonction motrice ou pariétal avec l'apparition de hernies ou d'éventrations, et d'autre part le nombre total d'EIG néanmoins identifiés et analysés dans ce rapport, excluent l'hypothèse de faits isolés ne nécessitant aucune mesure collective de prévention.

En conséquence, sur la base des différentes données recueillies et analysées au cours de cette évaluation, la pratique des actes de cryolipolyse présente une suspicion de danger grave pour la santé humaine.

## 5.2 Perspective

La pratique de la cryolipolyse entraîne des EIG, mais la survenue d'EIG existe pour les produits de santé dont les dispositifs médicaux ou d'autres produits et pratiques réglementés, notamment dans le domaine de l'esthétique, sans que cela remette systématiquement en cause leur utilisation. C'est l'évolution des signaux reçus dans le cadre des obligations réglementaires des acteurs et opérateurs du domaine qui permet d'en qualifier et quantifier l'importance ou les variations et de prendre les mesures de sécurité sanitaire en adéquation, sur la base de la balance bénéfique / risque. C'est lorsque le produit, l'appareil ou la pratique ont un statut défini avec une utilisation contrôlée, faisant l'objet d'un flux d'informations réglementées que la vigilance sanitaire peut s'exercer pleinement. Le constat d'une impossibilité d'estimer la fréquence de survenue des EI et des EIG pointe les insuffisances dans ce domaine de l'esthétique (statut des appareils et des opérateurs non réglementé en matière de sécurité sanitaire), alors que les faits collectés revêtent une gravité avérée par les rapports attestant de soins de suivi prolongés pour les personnes qui en sont victimes, des souffrances d'intensité sévère, avec invalidités et incapacités, néanmoins temporaires.

Des actions d'amélioration des pratiques et de gestion du risque sont mises en place dans le milieu médical et chirurgical, notamment dans un but de reconstruction ou d'esthétique. Ainsi, des fiches d'information rédigées à titre collectif par les sociétés savantes sont à la disposition des professionnels pour fournir, en plus des explication orales délivrées en vis-à-vis au patient ou à l'utilisateur du système de santé, des informations écrites, complètes, dans un langage accessible aux non-professionnels de santé : par exemple, fiche de la Société Française de Chirurgie Plastique, Re-

constructrice et Esthétique (SoFCPRE) sur la lipoaspiration<sup>31</sup> ou fiche d'information sur la cryolipolyse (75). L'énoncé des contre-indications ou de précautions d'emploi peut permettre à la personne de se remémorer certains antécédents médicaux et, en discutant avec l'opérateur avant la réalisation de l'acte, cela peut conduire à reconsidérer son opportunité. Les sociétés savantes encouragent aussi au recueil par écrit du consentement éclairé sur la base d'un formulaire standard adapté, après la délivrance de cette information orale et écrite. Une telle démarche permet à la personne de conserver auprès d'elle les informations reçues et de s'y reporter si nécessaire.

Face à une technique avec un risque d'effets indésirables graves et d'effets indésirables évitables car associés à des mésusages et à des défaillances ou des défauts de conception des appareils existants sur le marché, une formation préalable des opérateurs à la maîtrise de la technique et de ses spécificités, un encadrement de la qualité des appareils, une information détaillée des usagers apparaissent comme une réponse appropriée, face à une demande forte du public pour les techniques visant à modifier l'apparence corporelle.

### **5.2.1 Préconisations de l'ANSES en 2017**

L'ANSES dans son rapport d'évaluation de décembre 2016 des risques sanitaires sur les appareils mettant en œuvre des agents physiques destinés à la pratique d'actes à visée esthétique (épilation et lipolyse) publié en février 2017 (1), conclut par des recommandations d'utilisation de plusieurs ordres dans l'objectif d'améliorer la protection de la santé et de la sécurité des usagers de ces appareils.

Elle recommande ainsi de revoir l'ensemble du cadre réglementaire associé aux appareils à visée esthétique et à leur utilisation (tant professionnelle que domestique), dont les principes généraux sont :

- en matière d'appareils :
  - une qualification par évaluation technique et clinique comprenant la tolérance préalable à la mise sur le marché ;
  - une traçabilité de chaque appareil après la mise en service et une maintenance systématisée ;
- une définition de la qualification des opérateurs pour chaque technique et une formation à l'utilisation des appareils à visée esthétique pour les professionnels médicaux et leurs collaborateurs ou professionnels de l'esthétique, avec une mise en service des appareils esthétiques soumise à la formation préalable spécifique des opérateurs ;
- une harmonisation de la réglementation pour que les obligations auxquelles sont contraints les opérateurs soient cohérentes sur le plan sanitaire au regard des techniques mises en œuvre. Elle préconise sur le plan réglementaire :
  - de rendre obligatoire les déclarations appliquées aux appareils à visée esthétique qui intégrerait la matériovigilance ;
  - de veiller à l'obligation de couverture en responsabilité civile des professionnels de l'esthétique ;
  - de rendre obligatoire une information écrite des résultats attendus, des dangers et du périmètre de garantie de l'assurance à destination des personnes souhaitant recourir à des techniques esthétiques.

Elle propose également de stimuler une recherche de qualité conforme aux standards internationaux dans ce domaine (recherche clinique incluant l'efficacité et la tolérance, épidémiologique et environnementale).

Enfin, l'ANSES fait des propositions propres aux appareils domestiques afin que le public sache faire la distinction entre appareils sur leur dangerosité potentielle.

Pour la cryolipolyse, elle préconise plus particulièrement en matière de pratique :

- une limitation de la taille de mise en dépression de la zone traitée ;

<sup>31</sup> <http://www.plasticiciens.fr/?p=31>.

- des contre-indications en cas d'antécédents de hernie ou de gestes chirurgicaux dans la zone concernée ;
- un contrôle médical après l'acte.

## 5.2.2 Évolution législative européenne

Le règlement européen 2017/745 du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, est amené à se substituer à la directive 93/42/CEE réglementant ces produits de santé. Dans un objectif de sécurité sanitaire, il y a lieu que certains groupes de produits pour lesquels un fabricant ne fait valoir qu'une fonction esthétique ou une autre destination non médicale, dont les appareils de lipolyse<sup>32</sup> (y compris donc de cryolipolyse) relèvent du règlement relatif aux dispositifs médicaux afin que ces appareils présentent des garanties en matière de sécurité et de performances (gestion des risques). Ce règlement prévoit à son article 2, y compris pour les DM de classe IIa, l'obligation de rapport périodique actualisé de sécurité après la commercialisation, au moins une fois tous les deux ans pour cette classe (art. 86), ainsi que l'obligation de notification immédiate des incidents graves inattendus ou des menaces graves pour la santé publique (72). À noter que la mise en œuvre de ce règlement est progressive et l'application du règlement aux appareils de lipolyse est conditionnée à l'adoption de spécifications communes propres aux appareils de lipolyse. Ainsi, pour les appareils de cryolipolyse, la distinction actuelle dispositifs médicaux - appareils électriques disparaîtra.

En outre, certaines dispositions de ce règlement se situent dans la lignée des propositions du rapport de la mission sénatoriale Jouanno - Cazeau de 2012 sur les interventions à visée esthétique (5).

D'autres acteurs du domaine des DM soutiennent une standardisation des modalités de catégorisation et de notification des événements indésirables et incidents graves relatifs aux DM (76-78) au niveau international qui concourront à terme à améliorer la qualité des informations de sécurité sur ce type d'appareils.

## 5.2.3 Exemples d'encadrement de pratiques visant le corps humain et non médicales en France

L'article L.1151-2 du CSP permet un encadrement des pratiques des actes, procédés, techniques et méthodes à visée esthétique. Aux termes de cet article, « La pratique des actes, procédés, techniques et méthodes à visée esthétique autres que ceux relevant de l'article L. 6322-1 1 [i.e., la chirurgie esthétique] peut, si elle présente des risques sérieux pour la santé des personnes, être soumise à des règles, définies par décret, relatives à la formation et la qualification des professionnels pouvant les mettre en œuvre, à la déclaration des activités exercées et à des conditions techniques de réalisation. Elle peut également être soumise à des règles de bonnes pratiques de sécurité fixées par arrêté du ministre chargé de la santé ».

Actuellement, de façon globale, les pratiques non médicales sur le corps humain à visée esthétique connaissent une évolution numérique rapide. En réponse aux risques qui y sont associés sur le plan sanitaire, des mesures réglementaires ont été prises pour certaines de ces pratiques.

À titre d'exemple, le risque de favoriser la survenue de cancers cutanés a été reconnu scientifiquement pour les appareils émettant des rayonnements ultraviolets artificiels (cabines de bronzage UV). Face à la dangerosité de cette pratique, le gouvernement français a choisi un encadrement (selon l'article L.1151-2 du CSP) avec une réglementation spécifique à ces appareils de bronzage par le décret n°2013-1261 de décembre 2013, complété ensuite par plusieurs autres textes réglementaires. Le dernier, l'arrêté du 29 juin 2017, porte sur l'obligation à une formation préalable à la mise à disposition ou à la participation à la mise à disposition d'un appareil de bronzage au public et les garanties sur la qualité des organismes de formation (certification). Ainsi, l'encadrement revêt un

---

<sup>32</sup> L'annexe XVI du règlement intitulée « Liste des groupes de produits n'ayant pas de destination médicale prévue visés à l'article 1<sup>er</sup>, paragraphe 2 » mentionne les « Équipements destinés à être utilisés pour réduire, enlever ou détruire des tissus adipeux, tels que ceux destinés à la liposuction, la lipolyse et la lipoplastie ».

caractère contraignant pour la formation du personnel, le contrôle par des organismes agréés de l'installation et de la maintenance des appareils, l'information précise et préalable des consommateurs/clients sur les dangers de l'exposition aux rayons UV, l'obligation de protections oculaires et la traçabilité sur l'utilisation puis la cessation d'utilisation des appareils.

Par ailleurs, la pratique d'échographies fœtales sans visée médicale (réalisation de photographies ou de film « souvenir ») s'était développée dans les années 2000 en France. La DGS avait saisi la HAS en janvier 2012 afin de définir ce qu'était une échographie en tant qu'acte médical et si cette pratique était compatible avec une finalité commerciale. La conclusion de la HAS d'avril 2012 a été que « cette pratique à des fins commerciales est incompatible avec l'exercice d'un médecin ou d'une sage-femme car cela serait contraire à leurs codes de déontologie professionnelle » et que « tout appareil échographique mis en circulation sur le territoire français sous un statut de dispositif médical ne doit être utilisé qu'à des fins médicales » (et donc uniquement par des professionnels de santé). Les textes réglementaires publiés en 2017 intègrent cette analyse dans l'ordonnancement juridique avec une stricte utilisation des appareils d'échographie obstétricale et fœtale, limitée aux médecins et aux sages-femmes et restreinte à une finalité médicale. Ils encadrent pareillement la vente et la revente des appareils échographiques destinées à l'imagerie fœtale humaine qui n'est possible qu'à des structures à caractère sanitaire.

Enfin, comme déjà présenté dans la partie « Contexte » de ce rapport, les pratiques d'esthétique ou de bien-être ayant recours à des produits, c'est-à-dire la cosmétique, le tatouage (*via* les encres utilisées) et les compléments alimentaires, font également l'objet d'encadrements spécifiques en France, définis dans le CSP.

## Annexe 1. Recherche documentaire

### Liste des sites consultés

Académie de médecine  
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM  
Bibliothèque Interuniversitaire de Santé - BIUS  
Bibliothèque médicale Lemanissier  
Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef  
Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT  
Haute Autorité de santé – HAS  
Société française de chirurgie plastique et esthétique  
Société française de dermatologie  
Société Française de Médecine Générale - SFMG  
Société Française des Chirurgiens Esthétiques Plasticiens - SOFCEP

*American Society for Dermatologic Surgery*  
*American Society for Laser Medicine & Surgery - ASLMS*  
*Adelaide Health Technology Assessment – AHTA*  
*Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ*  
*Alberta Medical Association*  
*American College of Physicians – ACP*  
*American Society of Plastic Surgeons - ASPS*  
*Australia and New Zealand Horizon Scanning Network -ANZHSN*  
*BC Guideline - British Columbia Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC*  
*BMJ Clinical Evidence*  
*British Association for Sexual Health and HIV – BASHH*  
*California Technology Assessment Forum - CTAF*  
*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH*  
*Canadian Task Force on Preventive Health Care - CTFPHC*  
*Centres for Disease Control and Prevention - CDC*  
*Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE*  
*Centre for Effective Practice - CEP*  
*Centre for Reviews and Dissemination databases*  
*Clinical Practice Guidelines Portal*  
*CMA Infobase*  
*Cochrane Library*  
*Collège des médecins du Québec - CMQ*  
*College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA*  
*European Medicines Agency - EMA*  
*Euroscan*  
*Food and Drug Administration -FDA*  
*Guidelines - Summarising clinical guidelines for primary care*  
*Guidelines and Audit Implementation Network / The Regulation and Quality Improvement Authority - GAIN*  
*Guidelines International Network – GIN*  
*Health and Medicine Division - HMD*  
*Health Services Technology Assessment Text - HSTAT*  
*Health Technology Assessment – International - HTAi*  
*Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES*  
*Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI*  
*Institute for Health Economics - HTA Unit - IHE*  
*International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA*  
*International Society of Plastic and Aesthetic Surgery*  
*Medical Services Advisory Committee – MASC*

*Medicine & Healthcare products Regulatory Agency - MHRA*  
*Ministry of Health of New Zealand*  
*Ministry of Health Singapore - Clinical Practice Guidelines*  
*MonashHealth - Centre for Clinical Effectiveness - CCE*  
*National Guideline Clearinghouse – NGC*  
*National Health and Medical Research Council – NHMRC*  
*National Institute for Health and Clinical Excellence - "Do Not Do" Recommendations*  
*National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE*  
*National Institute for Health Research - Health Technology Assessment programme - NIHR-HTA*  
*New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA*  
*NHS Evidence*  
*Plastic Surgery Educational Foundation - PSEF*  
*Portail de chirurgie esthétique en France*  
*Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines - PHAC*  
*PubMed Health*  
*Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN*  
*Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services - SBU*  
*Toward Optimized Practice - TOP*  
*Tripdatabase*  
*U.S. Preventive Services Task Force*  
*Veterans Affairs Technology Assessment Program*

## Annexe 2. Liste des tableaux, graphiques, organigrammes, schémas, etc.

Tableau 1. Présentation des effets indésirables dans la notice d'information du DM CoolSculpting® .....	15
Tableau 2. Présentation des effets indésirables dans la notice d'information du DM CRISTAL® .....	16
Tableau 3. Stratégie de recherche dans la base de données Medline .....	21
Tableau 4. Études originales identifiées par la recherche bibliographique et sélectionnées.....	37
Tableau 5. Publications rapportant des cas d'effet indésirable après utilisation de cryolipolyse .....	49
Tableau 6. Publications rapportant des cas d'hyperplasie paradoxale après cryolipolyse .....	52
Tableau 7. Base de données MAUDE : signalements d'événement indésirable pour le DM CoolSculpting®.....	55
Tableau 8. Déclarations de matériovigilance pour des DM de cryolipolyse à l'ANSM.....	56
Tableau 9. Signalements transmis aux ARS .....	58
Tableau 10. Signalements transmis par la DGS et par un pôle santé .....	60
Tableau 11. Recours d'usagers (mars 2018) auprès de la compagnie d'assurance Axeria lard relatifs à la cryolipolyse .....	63
Tableau 12. Sinistres relatifs à la cryolipolyse (rapports 2014-2016) de la compagnie MACSF .....	64
Figure 1. Diagramme de sélection des références bibliographiques analysées. ....	24

### Annexe 3. Saisine de la Direction générale de la santé



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Paris, le 14 JUIN 2017

Direction générale de la Santé

Monsieur le Directeur Général,

La Direction générale de la santé a été destinataire de signalements de la part du Conseil national de l'ordre des médecins et de la police judiciaire relatifs à des effets secondaires, de types brûlures graves, suite à des séances de cryolipolyse à visée esthétique.

Par ailleurs, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a publié en mars 2017 un rapport relatif à « l'évaluation des risques sanitaires liés à l'utilisation des appareils mettant en œuvre des agents physiques destinés à la pratique des actes à visée esthétique ». Dans ce rapport, il apparaît que la technique de cryolipolyse présente des effets secondaires plus ou moins importants (œdèmes, douleurs, paresthésies ou dysesthésies, hyperplasie paradoxale, hernie...).

Au vu de ces éléments, je souhaite recueillir l'avis de la Haute autorité de santé, conformément à l'article L.1151-3 du code de la santé publique qui prévoit que « les actes à visée esthétique dont la mise en œuvre présente un danger grave ou une suspicion de danger grave pour la santé humaine peuvent être interdits après avis de la Haute Autorité de santé », afin de déterminer si la pratique de la cryolipolyse à visée esthétique présente une suspicion de danger grave ou un danger grave pour la santé humaine.

Je vous prie de recevoir, Monsieur le Directeur, l'assurance de ma sincère considération.

  
Le Directeur Général de la Santé,

Monsieur Dominique MAIGNE  
Directeur de la Haute Autorité de Santé  
5, avenue du Stade France  
93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX

Professeur Benoît VALLET

## Annexe 4. Enquête auprès des Agences régionales de santé (ARS)

# ENQUETE AUPRÈS DES AGENCES RÉGIONALES DE SANTÉ « *Dangerosité de la cryolipolyse* »

**Novembre 2017**

Sur la base de signalements transmis par le Conseil national de l'ordre des médecins et par la police judiciaire, ainsi que du rapport de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) la Direction générale de la santé (DGS) a saisi la Haute Autorité de santé (HAS) en juin 2017 pour connaître la dangerosité de la **cryolipolyse à visée esthétique**, dans le cadre de l'article L. 1151-3 du CSP<sup>33</sup>.

Dans le contexte d'un domaine (l'esthétique) où les données sont parcellaires, la HAS sollicite les ARS afin qu'elles lui transmettent toutes les informations dont elles disposent concernant **les événements indésirables (EI)** survenus suite à cette technique, notamment dans le cadre du dispositif national des vigilances qui collecte les signalements des événements sanitaires indésirables par les professionnels de santé et les particuliers *via* le portail des vigilances, comprenant les actes médicaux à but esthétique et les produits de la vie courante et dont certains échoient aux ARS.

La HAS remercie par avance les ARS de bien vouloir rechercher les signalements potentiels relatifs à cette technique de cryolipolyse et de répondre au questionnaire joint à cet envoi (page 4).

La HAS souhaitant répondre rapidement à la DGS, une réponse, par voie électronique, est attendue avant le **26/01/2018** ([has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)).

Dans l'attente d'enrichir cette évaluation par la participation des ARS, la HAS demeure à disposition pour toute précision qui serait utile :

Personne contact : Véronique DAURAT, chef de projet SEAP : 01 55 93 71 42, [v.daurat@has-sante.fr](mailto:v.daurat@has-sante.fr).

## PRÉSENTATION DE LA CRYOLIPOLYSE

La technique à visée esthétique de **cryolipolyse**, apparue à la fin des années 2000, est une technique externe locale de lipolyse qui utilise l'effet du froid (en générant une température d'environ - 5 à - 10°C pendant 45 à 60 minutes) pour provoquer dans la zone traitée un refroidissement modéré et prolongé du tissu adipeux qui résulterait en une lyse adipocytaire et une diminution du nombre local d'adipocytes. Cette technique n'est pas préconisée sur la cellulite mais sur des zones localisées de stockage de cellules adipeuses le plus souvent visibles sous forme de « bourrelets : poignées d'amour, abdomen, cuisses (culotte de cheval, intérieur des cuisses), bras, aisselles, pectoraux chez l'homme, double menton ». Le caractère non invasif, la rapidité d'exécution sont des atouts qui expliqueraient la pénétration très rapide sur le marché de l'esthétique de la cryolipolyse qui ne cible pas des personnes en surpoids ou obèses mais des adultes des deux sexes, actifs, pour qui l'image corporelle est importante et qui souhaitent corriger des « défauts localisés ».

**Le premier appareil de cryolipolyse** commercialisé a été le CoolSculpting™, de fabrication américaine, conçu par la société Zeltiq Aesthetics Inc. (qui vient d'être acheté en 2017 par Allergan). Agréé

<sup>33</sup> <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/securite-des-pratiques-esthetiques/article/lyse-adipocytaire>.

depuis 2010 par la FDA (*Food and Drug Administration*), il a été **déclaré en juin 2014 auprès de l'ANSM** en tant que dispositif médical (DM) de classe IIa. En pratique, après pose de pellicules ou d'un gel visant à protéger le tissu cutané de la zone sélectionnée, un applicateur est utilisé (plusieurs applicateurs en forme de coupe ont été successivement conçus pour les flancs, l'abdomen, les cuisses, les bras,...) : une aspiration par un système de vide permet d'insérer le tissu ciblé entre les deux plaques de l'applicateur, puis le refroidissement est débuté (cryodes avec effet thermoélectrique de Peltier), régulé sur un facteur d'intensité de refroidissement dont la valeur - ainsi que celle de la durée d'application - est choisie par l'opérateur. Pendant la procédure, sur ce modèle de DM, la température est contrôlée par des capteurs thermoélectriques (système de contrôle interne) apposés sur la zone cutanée traitée. Des contre-indications et des précautions d'emploi sont disponibles dans la notice d'information patient du fabricant. Après retrait de l'appareil, un massage manuel de quelques minutes a pour but de dé-rigidifier et de réchauffer la zone traitée et d'atténuer l'érythème réactionnel.

Une navigation sur Internet montre que la technique de cryolipolyse à visée esthétique est maintenant largement implantée en France, que les offres promotionnelles sur cette technique sont très nombreuses et que **plusieurs modèles d'appareils** (Cristal<sup>®</sup>, Cryoslim<sup>®</sup>, Freeze Sculpor 2<sup>®</sup>, Micool -A,...) sont utilisés par des **professionnels de santé** (dermatologue, plasticien, généraliste,...) en cabinet de ville ou en établissement de santé, mais également par **d'autres professions, du domaine de l'esthétique et du bien-être dans des instituts ou des salons d'esthétique**. Des petits modèles à usage domestique viennent de faire leur apparition sur des sites de vente en ligne. En France, certains des appareils sont marqués CE « médical », et déclarés à l'ANSM (CoolSculpting<sup>™</sup>, Cristal<sup>®</sup>) et d'autres sont de « simples » appareils électriques<sup>34</sup>.

À noter que la demande de la HAS vaut pour tous les types d'appareils revendiquant une action de cryolipolyse et quel que soit l'opérateur (professionnel de santé, professionnel de l'esthétique, particulier). De plus, des effets indésirables d'une cryolipolyse non réalisée par un professionnel de santé peuvent être signalés par les médecins ou chirurgiens qui ont eu à les prendre en charge (brûlures).

- Dans sa recommandation spécifique de 2011, la FDA a effectué **une analyse des risques** pour ces appareils agissant par le froid et a identifié les six catégories suivantes de risques potentiels :
  - inconfort, douleur, atteinte de la sensibilité cutanée ;
  - blessure thermique : atteinte tissulaire par un refroidissement non contrôlé ;
  - réponse systémique au froid ;
  - choc électrique ;
  - réponse inflammatoire ou à en réaction à un agent externe ;
  - erreur d'utilisation.
- La base de données de la FDA « MAUDE », ouverte aux professionnels et citoyens américains, fait état de 99 déclarations **d'événement indésirable (EI)** ou d'inefficacité entre le 01/01/2010 et le 31/09/2017 pour le dispositif CoolSculpting<sup>™</sup>.
- Récemment, sont apparues des publications relatives à des effets indésirables au décours de séances de cryolipolyse à type d'atteintes nerveuses ou cutanées, en particulier des brûlures graves, dont certains survenus en France (Adjadj *et al.*<sup>35</sup>, Nseir *et al.*<sup>36</sup>). Des hernies ombilicales ou abdominales, des hyperpigmentations, des indurations ou autres atteintes du tissu cutané sont également rapportées. La survenue d'une hyperplasie paradoxale du tissu graisseux sur le site traité par cryolipolyse, quelle que soit sa localisation, est maintenant établie : apparition d'une masse graisseuse plusieurs mois après l'application qui n'est réduite que par liposuction ou chirurgie de lipoplastie.

**La technique de cryolipolyse ne doit pas être confondue avec la cryothérapie corps entier** qui est différente, dans ses finalités et ses modalités d'utilisation. La cryothérapie corps entier utilise également le froid, mais par air pulsé ou azote liquide à - 110°C, sur l'organisme entier, dans une chambre ou un caisson, créant un choc thermique de quelques minutes. Elle vise principalement des effets

<sup>34</sup> À noter que les équipements destinés à réaliser une lipolyse entrent dans le champ du règlement européen 2017/745/CE du 5 avril 2017 relatif aux DM (point 4 de l'annexe XVI dudit règlement) applicable au 26 mai 2020.

<sup>35</sup> Adjadj L, SidAhmed-Mezi M, Mondoloni M, Meningaud JP, Hersant B. Assessment of the Efficacy of Cryolipolysis on Saddlebags: A Prospective Study of 53 Patients. *Plast Reconstr Surg* 2017;140 (1):50-7.

<sup>36</sup> Nseir I, Lievain L, Benazech D, Carricaburu A, Rossi B, Auquit-Aukbur I. Skin Necrosis of the Thigh After a Cryolipolysis Session: A Case Report. *Aesthet Surg J* 2017.

analgésiques et anti-inflammatoires à des fins thérapeutiques, sportives et de bien-être, sans visée esthétique. L'évaluation de la HAS ne porte que sur la cryolipolyse à visée esthétique.

**ARS REGION...**

\_\_\_\_\_  
**Nom et coordonnées de la personne contact :** \_\_\_\_\_

Nombre de signalements liés à un acte de cryolipolyse recensés au total dans la région **I\_\_I\_\_I**  
**Veillez remplir le tableau de la page suivante (un signalement d'EI par ligne) qui peut être dupliqué si besoin.**  
**Joindre si possible les éléments documentant les cas d'effets indésirables : compte-rendu d'hospitalisation, opératoire,...**

**REMARQUES LIBRES**

**Souhaitez-vous émettre un commentaire en complément du questionnaire ?**

Réponse :

**R1**

Cryolipolyse à visée esthétique - Rapport d'évaluation technologique  
**Version PROVISOIRE soumise à consultation publique**

Appareil incriminé (modèle/type/référence)	Qualité de l'opérateur (professionnel de santé <sup>37</sup> , de l'esthétique,...) type de structure (cabinet, institut, domicile...)	Date de l'effet indésirable JJ/MM/AAAA	Âge et sexe de la personne victime de l'EI	Nature de l'EI et sévérité Localisation corporelle	Cet EI est-il grave (EIG <sup>38</sup> ) ou pas ? Si oui sur quel(s) critère(s) ? <sup>5</sup>	Mesures prises et soins apportés (traitement local, systémique, chirurgie...)	Date de guérison ou nature et sévérité des séquelles

<sup>37</sup> Préciser la qualification et spécialité le cas échéant

<sup>38</sup> À noter qu'il existe plusieurs définitions d'un effet indésirable grave (EIG). Par ex, définition d'un EIG susceptible de résulter de l'utilisation d'un produit de tatouage (finalité esthétique) : « une réaction nocive et non prévisible, qu'elle se produise dans les conditions normales d'emploi du produit chez l'homme ou qu'elle résulte d'un mésusage, qui est de nature à justifier une hospitalisation ou entraîne une incapacité fonctionnelle temporaire ou permanente, une invalidité, une mise en jeu du pronostic vital immédiat, un décès ou une anomalie ou une malformation congénitale (art. L.513-10-8 du CSP) ».

## Annexe 5. Échelle “Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)”

La totalité de l'échelle CTCAE - v5.0 du 27 novembre 2017 (39) n'est pas reproduite et seuls les items intéressant les symptômes retrouvés dans les données collectées sont présentés ci-dessous :

Nervous system disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Neuralgia</b>	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by intense painful sensation along a nerve or group of nerves.					
<b>Paresthesia</b>	Mild symptoms	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by functional disturbances of sensory neurons resulting in abnormal cutaneous sensations of tingling, numbness, pressure, cold, and/or warmth.					
<b>Peripheral motor neuropathy</b>	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by damage or dysfunction of the peripheral motor nerves.					
Navigational Note: Also consider Nervous system disorders: Peripheral sensory neuropathy					
<b>Peripheral sensory neuropathy</b>	Asymptomatic	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	
Definition: A disorder characterized by damage or dysfunction of the peripheral sensory nerves.					
<b>Syncope</b>	-	-	Fainting; orthostatic collapse	-	-
Definition: A disorder characterized by spontaneous loss of consciousness caused by insufficient blood supply to the brain.					
<b>Vasovagal reaction</b>	-	-	Present	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a sudden drop of the blood pressure, bradycardia, and peripheral vasodilation that may lead to loss of consciousness. It results from an increase in the stimulation of the vagus nerve.					

Skin and subcutaneous tissue disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Pain of skin</b>	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by a sensation of marked discomfort in the skin.					
<b>Skin atrophy</b>	Covering <10% BSA; associated with telangiectasias or changes in skin color	Covering 10 - 30% BSA; associated with striae or adnexal structure loss	Covering >30% BSA; associated with ulceration	-	-
Definition: A disorder characterized by the degeneration and thinning of the epidermis and dermis.					
<b>Skin hyperpigmentation</b>	Hyperpigmentation covering <10% BSA; no psychosocial impact	Hyperpigmentation covering >10% BSA; associated psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by darkening of the skin due to excessive melanin deposition.					
<b>Skin hypopigmentation</b>	Hypopigmentation or depigmentation covering <10% BSA; no psychosocial impact	Hypopigmentation or depigmentation covering >10% BSA; associated psychosocial impact	-	-	-
Definition: A disorder characterized by loss of skin pigment (e.g., vitiligo).					
<b>Skin induration</b>	Mild induration, able to move skin parallel to plane (sliding) and perpendicular to skin (pinching up)	Moderate induration, able to slide skin, unable to pinch skin; limiting instrumental ADL	Severe induration; unable to slide or pinch skin; limiting joint or orifice movement (e.g., mouth, anus); limiting self care ADL	Generalized; associated with signs or symptoms of impaired breathing or feeding	Death
Definition: A disorder characterized by an area of hardness in the skin.					
<b>Skin ulceration</b>	Combined area of ulcers <1 cm; nonblanchable erythema of intact skin with associated warmth or edema	Combined area of ulcers 1 - 2 cm; partial thickness skin loss involving skin or subcutaneous fat	Combined area of ulcers >2 cm; full-thickness skin loss involving damage to or necrosis of subcutaneous tissue that may extend down to fascia	Any size ulcer with extensive destruction, tissue necrosis, or damage to muscle, bone, or supporting structures with or without full thickness skin loss	Death
Definition: A disorder characterized by a circumscribed, erosive lesion on the skin.					
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders - Other, specify</b>	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>					
<b>CTCAE Term</b>	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>Grade 4</b>	<b>Grade 5</b>
<b>Bruising</b>	Localized or in a dependent area	Generalized	-	-	-
Definition: A finding of injury of the soft tissues or bone characterized by leakage of blood into surrounding tissues.					
<b>Wound complication</b>	Observation only; topical intervention indicated	Bedside local care indicated	Operative intervention indicated	Life-threatening consequences	Death
Definition: A finding of development of a new problem at the site of an existing wound.					
Navigational Note: Prior to using this term consider Injury, poisoning and procedural complications: Wound dehiscence or Infections and infestations: Wound infection					
<b>Wound dehiscence</b>	Incisional separation, intervention not indicated	Incisional separation, local care (e.g., suturing) or medical intervention indicated (e.g., analgesic)	Fascial disruption or dehiscence without evisceration; revision by operative intervention indicated	Life-threatening consequences; symptomatic hernia with evidence of strangulation; fascial disruption with evisceration; major reconstruction flap, grafting, resection, or amputation indicated	Death
Definition: A finding of separation of the approximated margins of a surgical wound.					
Navigational Note: Also consider Infections and infestations: Wound infection					
<b>Injury, poisoning and procedural complications - Other, specify</b>	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<b>Burn</b>	Minimal symptoms; intervention not indicated	Medical intervention; minimal debridement indicated	Moderate to major debridement or reconstruction indicated	Life-threatening consequences	Death
Definition: A finding of impaired integrity to the anatomic site of an adverse thermal reaction. Burns can be caused by exposure to chemicals, direct heat, electricity, flames and radiation. The extent of damage depends on the length and intensity of exposure and time until provision of treatment.					
<b>Fall</b>	Minor with no resultant injuries; intervention not	Symptomatic; noninvasive intervention	Hospitalization indicated; invasive	-	-

	indicated	indicated	intervention indicated		
Definition: A finding of sudden movement downward, usually resulting in injury					
<b>Seroma</b>	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; simple aspiration indicated	Symptomatic, elective invasive intervention indicated	-	-
Definition: A finding of tumor-like collection of serum in the tissues.					

## Références

1. Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation environnement travail. Risques sanitaires liés à l'utilisation des appareils mettant en oeuvre des agents physiques destinés à la pratique des actes à visée esthétique. Maisons-Alfort: ANSES; 2016.  
[https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2012S\\_A0036Ra.pdf](https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2012S_A0036Ra.pdf)
2. Dugail I, Clément K. Métabolisme des adipocytes. *Encyclop Méd Chir Endocrinologie-Nutrition* 2015;10-506-B-10.
3. Clément K, Dugail I. Développement du tissu adipeux. *Encyclop Méd Chir Endocrinologie-Nutrition* 2015;10-506-A-10.
4. Dardour JC. Nouvelle approche anatomoclinique du tissu adipeux. *Ann Chir Plast Esthet* 2012;57(5):454-64.
5. Cazeau B, Sénat. Rapport d'information fait au nom de la mission commune d'information portant sur les dispositifs médicaux implantables et les interventions à visée esthétique. Paris: Sénat; 2012.  
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/124000342/index.shtml>
6. U.S. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health. Guidance for Industry and FDA Staff. Class II Special Controls Guidance Document: Contact Cooling System for Aesthetic Use. Silver Spring: FDA; 2011.  
<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../UCM242080.pdf>
7. Friedmann DP. Commentary on: The Safety and Efficacy of Cryolipolysis: A Systematic Review of Available Literature. *Aesthet Surg J* 2015;35(7):837-8.
8. Pinto H, Ricart-Jané D, Pardina E. X-ray diffraction study confirms intra-adipocitary lipid crystallization after lipocryolysis stimulus. *Cryoletters* 2013;34(6):619-23.
9. Administration; FaD. Zeltiq™ dermal cooling device. Evaluation of automatic class III designation. Silver Spring: FDA; 2010.  
[https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf8/K080521.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/K080521.pdf)
10. Manstein D, Laubach H, Watanabe K, Farinelli W, Zurakowski D, Anderson RR. Selective cryolysis: a novel method of non-invasive fat removal. *Lasers Surg Med* 2008;40(9):595-604.
11. Zelickson B, Egbert BM, Preciado J, Allison J, Springer K, Rhoades RW, *et al.* Cryolipolysis for noninvasive fat cell destruction: initial results from a pig model. *Dermatol Surg* 2009;35(10):1462-70.
12. Coleman SR, Sachdeva K, Egbert BM, Preciado J, Allison J. Clinical efficacy of noninvasive cryolipolysis and its effects on peripheral nerves. *Aesthetic Plast Surg* 2009;33(4):482-8.
13. Aesthetics; Z. About CoolSculpting® [En ligne] 2017.  
[http://www.coolsculpting.com/pdfs/CoolSculpting\\_Important\\_Safety\\_Information\\_IC02192-A.pdf](http://www.coolsculpting.com/pdfs/CoolSculpting_Important_Safety_Information_IC02192-A.pdf)
14. Conseil des communautés européennes. Directive 93/42/CEE du conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. *Journal Officiel des Communautés Européennes* 1993;L 169/1.
15. Sasaki GH, Abelev N, Tevez-Ortiz A. Noninvasive selective cryolipolysis and reperfusion recovery for localized natural fat reduction and contouring. *Aesthet Surg J* 2014;34(3):420-31.
16. Friedmann DP, Mishra V. Cryolipolysis and Laser Lipolysis: Misnomers in Cosmetic Dermatology. *Dermatol Surg* 2015;41(11):1327-8.
17. Garibyan L, Sipprell WH, 3rd, Jalian HR, Sakamoto FH, Avram M, Anderson RR. Three-dimensional volumetric quantification of fat loss following cryolipolysis. *Lasers Surg Med* 2014;46(2):75-80.
18. Avram MM, Harry RS. Cryolipolysis for subcutaneous fat layer reduction. *Lasers Surg Med* 2009;41(10):703-8.

19. Kilmer SL. Prototype CoolCup cryolipolysis applicator with over 40% reduced treatment time demonstrates equivalent safety and efficacy with greater patient preference. *Lasers Surg Med* 2017;49(1):63-8.
20. Food and Drug Administration. Zeltiq Contact cooling system for aesthetic use. Regulatory Class: Class II. . Silver Spring: FDA; 2015.  
[https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/p/df15/k151179.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/p/df15/k151179.pdf)
21. Kim J, Kim DH, Ryu HJ. Clinical effectiveness of non-invasive selective cryolipolysis. *J Cosmet Laser Ther* 2014;16(5):209-13.
22. Munavalli GS, Panchaprateep R. Cryolipolysis for Targeted Fat Reduction and Improved Appearance of the Enlarged Male Breast. *Dermatol Surg* 2015;41(9):1043-51.
23. Park JT, Kwon SH, Shin JW, Park KC, Na JI, Huh CH. The efficacy and safety of cold-induced lipolysis in the treatment of pseudogynecomastia. *Lasers Surg Med* 2016;48(6):584-9.
24. Carruthers JD, Humphrey S, Rivers JK. Cryolipolysis for Reduction of Arm Fat: Safety and Efficacy of a Prototype CoolCup Applicator With Flat Contour. *Dermatol Surg* 2017;43(7):940-9.
25. Lee SJ, Kim YJ, Park JB, Suh DH, Kwon DY, Ryu HJ. A case of motor neuropathy after cryolipolysis of the arm. *J Cosmet Laser Ther* 2016;18(7):403-4.
26. Williams; Ha. Citizen petition. Docket n° FDA 2013-S-0610 [En ligne] 2015.  
[http://www.fitzpatrickcella.com/wp-content/uploads/Citizen\\_Petition\\_from\\_Huntton\\_and\\_Williams\\_LLIP.pdf](http://www.fitzpatrickcella.com/wp-content/uploads/Citizen_Petition_from_Huntton_and_Williams_LLIP.pdf)
27. Bernstein EF, Bloom JD. Safety and Efficacy of Bilateral Submental Cryolipolysis With Quantified 3-Dimensional Imaging of Fat Reduction and Skin Tightening. *JAMA Facial Plast Surg* 2017.
28. Kilmer SL, Burns AJ, Zelickson BD. Safety and efficacy of cryolipolysis for non-invasive reduction of submental fat. *Lasers Surg Med* 2016;48(1):3-13.
29. Crystal. La cryolipolyse médicale CRISTAL®. Fiche d'information patient [En ligne] 2016.  
[http://www.annecy-chirurgie-esthetique.fr/download/Fiche\\_information-Cristal.pdf](http://www.annecy-chirurgie-esthetique.fr/download/Fiche_information-Cristal.pdf)
30. Direction générale de la santé. Rapport sur les actes à visée esthétique. Paris: DGS; 2008.  
<https://www.esthetic-planet.com/docutiles/rapport-dgs.pdf>
31. Lipolyse ou lyse adipocytaire. Le point sur : produits de santé, thérapeutiques et cosmétiques. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; 2012.
32. Lipolyse ou lyse adipocytaire. Le point sur : produits de santé, thérapeutiques et cosmétiques. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; 2017.  
[http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/depliant\\_lipolyse.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/depliant_lipolyse.pdf)
33. Ingargiola MJ, Motakef S, Chung MT, Vasconez HC, Sasaki GH. Cryolipolysis for fat reduction and body contouring: safety and efficacy of current treatment paradigms. *Plast Reconstr Surg* 2015;135(6):1581-90.
34. Derrick CD, Shridharani SM, Broyles JM. The Safety and Efficacy of Cryolipolysis: A Systematic Review of Available Literature. *Aesthet Surg J* 2015;35(7):830-6.
35. Ho D, Jagdeo J. A Systematic Review of Paradoxical Adipose Hyperplasia (PAH) Post-Cryolipolysis. *J Drugs Dermatol* 2017;16(1):62-7.
36. Lipner SR. Cryolipolysis for the treatment of submental fat: Review of the literature. *J Cosmet Dermatol* 2018.
37. Mahmoud EMT, Mohamed Abutaleb EE, Mohamed Mousa GS. Ultrasound cavitation versus cryolipolysis for non-invasive body contouring. *Australas J Dermatol* 2015.
38. Mostafa MS, Elshafey MA. Cryolipolysis versus laser lipolysis on adolescent

- abdominal adiposity. *Lasers Surg Med* 2016;48(4):365-70.
39. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 [En ligne] 2017.  
[https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40)
40. European Network for Health Technology Assessment. Endpoints used in relative effectiveness assessment. Safety : EUnetHTA; 2015.  
[https://5026.makemeweb.net/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP7-SG3-GL-safety\\_amend2015.pdf](https://5026.makemeweb.net/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP7-SG3-GL-safety_amend2015.pdf)
41. Dierickx CC, Mazer JM, Sand M, Koenig S, Arigon V. Safety, tolerance, and patient satisfaction with noninvasive cryolipolysis. *Dermatol Surg* 2013;39(8):1209-16.
42. Lee KR. Clinical efficacy of fat reduction on the thigh of Korean women through cryolipolysis. *Obes Weight Loss Ther* 2013;3(6).
43. Klein KB, Zelickson B, Riopelle JG, Okamoto E, Bachelor EP, Harry RS, *et al.* Non-invasive cryolipolysis for subcutaneous fat reduction does not affect serum lipid levels or liver function tests. *Lasers Surg Med* 2009;41(10):785-90.
44. Jalian HR, Avram MM. Cryolipolysis: a historical perspective and current clinical practice. *Semin Cutan Med Surg* 2013;32(1):31-4.
45. Shek SY, Chan NP, Chan HH. Non-invasive cryolipolysis for body contouring in Chinese--a first commercial experience. *Lasers Surg Med* 2012;44(2):125-30.
46. Zelickson BD, Burns AJ, Kilmer SL. Cryolipolysis for safe and effective inner thigh fat reduction. *Lasers Surg Med* 2015;47(2):120-7.
47. Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, Golder S, Santaguida P, Altman DG, *et al.* PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ* 2016;352:i157.
48. Garibyan L, Cornelissen L, Sipprell W, Pruessner J, Elmariah S, Luo T, *et al.* Transient Alterations of Cutaneous Sensory Nerve Function by Noninvasive Cryolipolysis. *J Invest Dermatol* 2015;135(11):2623-31.
49. Keaney TC, Gudas AT, Alster TS. Delayed Onset Pain Associated With Cryolipolysis Treatment: A Retrospective Study With Treatment Recommendations. *Dermatol Surg* 2015;41(11):1296-9.
50. Leal Silva H, Carmona Hernandez E, Grijalva Vazquez M, Leal Delgado S, Perez Blanco A. Noninvasive submental fat reduction using colder cryolipolysis. *J Cosmet Dermatol* 2017;16(4):460-5.
51. Wanitphakdeedecha R, Sathaworawong A, Manuskiatti W. The efficacy of cryolipolysis treatment on arms and inner thighs. *Lasers Med Sci* 2015;30(8):2165-9.
52. Lee SJ, Jang HW, Kim H, Suh DH, Ryu HJ. Non-invasive cryolipolysis to reduce subcutaneous fat in the arms. *J Cosmet Laser Ther* 2016;18(3):126-9.
53. Olsen de Almeida GO, Roberto Antonio C, Bueno de Oliveira G, Rollemberg I, Vasconcellos RC. Epidemiological study of 740 areas treated with cryolipolysis for localized fat. *Surg cosmet Dermatol* 2015;7(4):316-9.
54. Adjadj L, SidAhmed-Mezi M, Mondoloni M, Meningaud JP, Hersant B. Assessment of the Efficacy of Cryolipolysis on Saddlebags: A Prospective Study of 53 Patients. *Plast Reconstr Surg* 2017;140(1):50-7.
55. Turmel F. La cryolipolyse dans le traitement des surcharges graisseuses localisées. Etude observationnelle sur 9 mois. *Journal de médecine esthétique et de chirurgie dermatologique* 2014;41(161):33-8.
56. Naouri M. Fat removal using a new cryolipolysis device: a retrospective study of 418 procedures. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(3):e158-e60.
57. Klein KB, Bachelor EP, Becker EV, Bowes LE. Multiple same day cryolipolysis treatments for the reduction of subcutaneous

- fat are safe and do not affect serum lipid levels or liver function tests. *Lasers Surg Med* 2017.
58. Choong WL, Wohlgemut HS, Hallam MJ. Frostbite following cryolipolysis treatment in a beauty salon: a case study. *J Wound Care* 2017;26(4):188-90.
59. Nseir I, Lievain L, Benazech D, Carricaburu A, Rossi B, Auquit-Aukbur I. Skin Necrosis of the Thigh After a Cryolipolysis Session: A Case Report. *Aesthet Surg J* 2017.
60. Lee NY, Ibrahim O, Arndt KA, Dover JS. Marginal Mandibular Injury After Treatment With Cryolipolysis. *Dermatol Surg* 2018.
61. Karcher C, Katz B, Sadick N. Paradoxical Hyperplasia Post Cryolipolysis and Management. *Dermatol Surg* 2017;43(3):467-70.
62. Stroumza N, Gauthier N, Senet P, Moguelet P, Nail Barthelemy R, Atlan M. Paradoxical Adipose Hypertrophy (PAH) After Cryolipolysis. *Aesthet Surg J* 2017.
63. Friedmann DP, Buckley S, Mishra V. Paradoxical Adipose Hyperplasia After Cryoadipolysis Refractory to Tumescant Liposuction. *Dermatol Surg* 2017;43(8):1103-5.
64. Sasaki GH. Reply: Cryolipolysis for Fat Reduction and Body Contouring: Safety and Efficacy of Current Treatment Paradigms. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(3):640e-1e.
65. Jalian HR, Avram MM, Garibyan L, Mihm MC, Anderson RR. Paradoxical adipose hyperplasia after cryolipolysis. *JAMA Dermatol* 2014;150(3):317-9.
66. Seaman SA, Tannan SC, Cao Y, Peirce SM, Gampper TJ. Paradoxical Adipose Hyperplasia and Cellular Effects After Cryolipolysis: A Case Report. *Aesthet Surg J* 2016;36(1):NP6-13.
67. Singh SM, Geddes ER, Boutrous SG, Galiano RD, Friedman PM. Paradoxical adipose hyperplasia secondary to cryolipolysis: An underreported entity? *Lasers Surg Med* 2015;47(6):476-8.
68. Stefani WA. Adipose hypertrophy following cryolipolysis. *Aesthet Surg J* 2015;35(7):NP218-20.
69. Macedo O, Chaim CB, Matsumoto I. Case report of a rare side effect associated with cryolipolysis [abstract]. *J Am Acad Dermatol* 2014:AB1985.
70. Rai S. BSDS travelling fellowship report [En ligne] 2015.  
[https://www.bsds.org.uk/imagelib/pdfs/Travelling\\_Fellowship/Rai\\_Sweta\\_-\\_Travelling\\_Fellowship\\_Report\\_2015.pdf](https://www.bsds.org.uk/imagelib/pdfs/Travelling_Fellowship/Rai_Sweta_-_Travelling_Fellowship_Report_2015.pdf)
71. Kelly E, Rodriguez-Feliz J, Kelly ME. Paradoxical Adipose Hyperplasia after Cryolipolysis: A Report on Incidence and Common Factors Identified in 510 Patients. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(3):639e-40e.
72. Parlement européen, Conseil de l'Union européenne. 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) n°178/2002 et le règlement (CE) n°1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE. *Journal Officiel de l'Union européenne* 2017;L117/1.
73. Keaney TC, Naga LI. Men at risk for paradoxical adipose hyperplasia after cryolipolysis. *J Cosmet Dermatol* 2016;15(4):575-7.
74. Food and Drug Administration. Zeltiq Coolsculpting System. Contact Cooling System For Aesthetic Use. Regulatory Class: Class II. Silver Spring: FDA; 2016.  
[https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf16/K160259.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/K160259.pdf)
75. Groupe Laser de la Société française de dermatologie. La cryolipolyse. 2017.
76. International Medical Device Regulators Forum. IMDRF terminologies for categorized Adverse Event Reporting (AER): terms, terminology structure and codes : IMDRF; 2017.

<http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/technical/imdrf-tech-170316-aer-n43.pdf>

77. Inspectorat de la Direction générale des produits de santé et des aliments. Documents d'orientation d'enquête sur les problèmes signalés au sujet des instruments médicaux. Ottawa: Santé Canada; 2011.

[https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/compli-conform/prob-report-rapport/qui-0065\\_md-im\\_problem\\_doc-fra.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/compli-conform/prob-report-rapport/qui-0065_md-im_problem_doc-fra.pdf)

78. European Commission, (SANCO) DHac. Guidelines on a medical devices vigilance system. MEDDEV 2.12-1. Bruxelles: EC; 2013.

<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/15506/attachments/1/translations/en/renditions/native>.

## Participants

Les sociétés savantes, associations professionnelles et d'utilisateurs, organismes suivants ont répondu à la consultation publique pour l'élaboration de ce rapport :

## Fiche descriptive

à venir

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)