

# R A P P O R T D ' E S S A I

ÉTUDE DE L'EFFET DES INJECTIONS INTRADERMIQUES RÉPÉTÉES  
D'UNE SOLUTION AQUEUSE STÉRILE A 0.5 %  
DE  
MONOMÉTHYLTRISILANOL ORTHOHYDROXYBENZOATE DE SODIUM  
**CONJONCTYL®**,  
SUR LA CORRECTION ESTHÉTIQUE DES RIDES DU VISAGE

Essai prospectif en ouvert

## SOMMAIRE

<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>3</b>
• PRODUIT ÉTUDIÉ.....	3
• OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	3
• CALENDRIER DE L'ESSAI.....	4
• CRITERES D'EVALUATION ET PLAN EXPERIMENTAL.....	4
• POPULATION.....	4
• MODALITÉS DE TRAITEMENT.....	5
• CONCLUSIONS.....	5
<b>1. OBJECTIF DE L'ÉTUDE.....</b>	<b>6</b>
<b>2. PRODUIT ÉTUDIÉ.....</b>	<b>7</b>
<b>3. POPULATION.....</b>	<b>7</b>
3.1 RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES A S12.....	7
3.2 RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES À S24.....	8
3.3 RÉSULTATS FINAUX À S52 (INCLUANT LES OBSERVATIONS À S36 ET S52).....	8
<b>4. METHODOLOGIE.....</b>	<b>8</b>
4.1 MODALITÉS DE TRAITEMENT.....	8
4.1.1 <i>Chronologie</i> .....	8
4.1.2 <i>Zones traitées</i> .....	8
4.1.3 <i>Matériel d'injection</i> .....	9
4.1.4 <i>Technique d'injection</i> .....	9
4.1.5 <i>Soins d'accompagnement</i> .....	10
4.2 METHODE D'EVALUATION.....	11
4.2.1 <i>Rythme et nature des examens</i> .....	11
4.2.2 <i>Critères d'évaluation de l'efficacité</i> .....	11
4.3 ANALYSE DES RESULTATS.....	12
<b>5. RÉSULTATS.....</b>	<b>13</b>
5.1 RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES À S12.....	13
5.1.1 <i>Appréciation des sujets</i> .....	13
5.1.2 <i>Analyse du microrelief</i> .....	14
5.2 RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES À S24.....	20
5.2.1 <i>Appréciation des sujets</i> .....	20
5.3 RÉSULTATS FINAUX À S52 (INCLUANT LES OBSERVATIONS À S36 ET S52).....	21
<b>6. CONCLUSIONS.....</b>	<b>23</b>
6.1 EFFICACITÉ.....	23
6.2 TOLÉRANCE.....	24

## RÉSUMÉ

- **PRODUIT ÉTUDIÉ**

Dispositif médical CONJONCTYL® : solution stérile de **monométhyltrisilanol orthohydroxybenzoate de sodium**, associant un salicylate et du silicium biodisponible.

- **OBJECTIFS DE L'ÉTUDE**

A la demande des laboratoires SEDIFA, il a été procédé à une évaluation de l'efficacité et de la tolérance de CONJONCTYL® propre comme dispositif médical pour la correction des rides du visage lorsqu'il est injecté de manière répétée in situ par voie intradermique selon les différentes techniques proposées par le promoteur (multiponction, rétroçage ou combinaison des deux techniques).

Cette partie du rapport intégrant d'un protocole plus étendu, se limite à la présentation des résultats liée à l'efficacité du dispositif évalué à partir d'une iconographie macrophotographique, d'une analyse d'empreintes cutanées faites sur les zones traitées et de l'appréciation des volontaires objectivée par une échelle visuelle analogique.

- **PROMOTEUR**

**SEDIFA**

4 av. du prince héréditaire Albert  
MC 98000 MONACO

- **LIEUX DE L'ÉTUDE**

**SERVICE DE DERMATOLOGIE**

**Professeur J.J. Bonérandi**

Hôpital de la Timone  
Bd Jean Moulin - 13005 MARSEILLE

**DERMEXPERT**

**LABORATOIRE D'EXPLORATIONS CUTANÉES**

117/119 Quai de Valmy  
75010 PARIS

- **INVESTIGATEURS**

**Marseille :**

- **Professeur J.-J. BONERANDI** (Investigateur principal)  
- **Docteur Danielle BOURDET**

**Paris :**

- **Docteur Annie BARRADE**  
- **Docteur Luc SULIMOVIC**

- COORDINATION

DERMEXPERT

Tél : 01 53 35 82 30

Fax : 01 53 35 82 31

- CALENDRIER DE L'ESSAI

Juin 98 – juin 99

- CRITERES D'EVALUATION ET PLAN EXPERIMENTAL

Essai prospectif en ouvert, portant sur une centaine de femmes ; visites de contrôle à S6, S12, S24, S36 et S52, comprenant :

Traitement et suivi	Période de suivi							
	JO	S1	S2	S6	S12	S24	S36	S52
Vérification clinique des critères d'inclusion et de non-inclusion	X							
<b>Bilan biologique et paraclinique</b> NFS-VS, enzymes hépatiques sériques Radiologie des poumons Electrocardiogramme Dermotest	X			X	X			
<b>Correction esthétique</b> Injection intradermique <i>in situ</i> dans 1 à 3 zones ridées du visage (100 cas)	X	X	X					
<b>TOLÉRANCE</b> locale examen clinique (100 cas)**	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Evaluation visuelle analogique par la volontaire</b> (100 cas)		X	X	X	X	X	X	X
<b>Photos</b> macroscopiques (50 cas)	X				X			
<b>Analyse d'image sur empreintes</b> des zones traitées	X			X	X			
	100 cas			50 cas	100 cas			

- POPULATION

De J0 à S12 : **98** femmes d'âge moyen  $49,5 \pm 6$  ans justifiant du traitement par CONJONCTYL® dans les régions de la patte-d'oie (n = 97) et/ou intersourcilière (n = 89).

De S24 à S52 : **96** sujets dont 95 ont reçu les injections au niveau des pattes-d'oie et 88 au niveau intersourcilier.

- **MODALITÉS DE TRAITEMENT**

3 injections intradermiques espacées en moyenne d'une semaine, au niveau des pattes-d'oie et/ou des sillons intersourciliers, à raison de 0,26 à 0,40 ml par site en moyenne, en fonction des besoins individuels et du type de peau.

- **CONCLUSIONS**

Les **empreintes cutanées** montrent une amélioration statistiquement significative du relief cutané sur les rides siégeant en peau épaisse au niveau du sillon intersourcilier, tandis que le relief cutané de la peau fine des pattes-d'oie n'évolue pas favorablement.

Par ailleurs, la diminution au cours de la répétition des injections du volume injecté, corrélé au volume à combler, est en faveur d'un comblement efficace des sillons dès les premières injections de CONJONCTYL®.

La **perception des volontaires** elles-mêmes dénote une amélioration globale, sur 12 mois d'observation, statistiquement significative, atteignant en moyenne 40 % dès 3 mois sur tous les sites injectés, se maintenant à 6 mois, puis régressant légèrement (35 % à 1 an) au niveau intersourcilier. L'amélioration subjective reste significative 1 an après les injections.

## 1. OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Le dispositif médical CONJONCTYL® est une solution stérile de **monométhyltrisilanol orthohydroxybenzoate de sodium**, associant un salicylate, destiné à atténuer les réactions inflammatoires locales secondaires à l'injection intradermique, et du silicium biodisponible, dont l'importance structurelle et métabolique au sein des différents tissus conjonctifs, du derme cutané en particulier, est bien connue.

L'objectif de cette étude consistait en une approche de l'efficacité du produit dans cette indication, par l'illustration macrophotographique, par l'analyse d'images sur empreintes cutanées des zones traitées et par l'appréciation subjective des volontaires elles-mêmes.

Cette étude en ouvert a été initialisée chez 103 femmes volontaires saines, présentant des rides, dans les zones de la patte-d'oie et/ou intersourcilière, susceptibles d'être améliorées par comblement intradermique ; les 103 volontaires incluses répondaient à l'ensemble des critères d'inclusion et de non-inclusion, et présentaient des bilans paracliniques normaux (ECG, bilans biologiques et radiologiques, tels que prévus avant la 1<sup>o</sup> injection).

Le produit étudié a été administré à raison de 3 séances d'injections intradermiques, espacées chacune de 1 semaine.

L'**efficacité** du produit a été évaluée *in vivo* par les techniques non invasives suivantes : traitement informatique d'images sur les empreintes cutanées, échelle d'évaluation visuelle analogique de 100 mm par la volontaire. Elle a été illustrée par des photographies macroscopiques (centre de Paris).

### **RÉCAPITULATIF DES EXPLORATIONS *IN VIVO* RÉALISÉES AU COURS DE L'ÉTUDE :**

- Phase I : Examen clinique d'inclusion, bilan biologique (NFS-VS, enzymes hépatiques), radiologie des poumons, ECG, photographies, empreintes cutanées : à J0
- Phase II : Corrections du relief cutané par injection intradermique *in situ* : à J0, S1 et S2
- Phase III : Etude de la tolérance clinique et appréciation de l'efficacité par le sujet et/ou les explorations objectives : à J0, S1, S2, S6, S12, S24, S36 et S52.

## 2. PRODUIT ÉTUDIÉ

Le monométhyl trisilanol orthohydroxybenzoate de sodium en solution stérile (Conjonctyl®), était présenté en ampoules scellées, délivrées à raison de 10 ml 5 ml par volontaire et par séance d'injection.

## 3. POPULATION

La population incluse dans l'étude, soit 103 volontaires, répondait à l'ensemble des critères d'inclusion et de non-inclusion définis par le protocole et son amendement.

### 3.1 RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES A S12

Sur les 103 volontaires incluses, 5 arrêts en cours d'étude sont à notifier à ce stade de l'essai, (annexe XIV chapitre 3) d'où l'effectif de 98 sur lequel portent les résultats à 3 mois :

- Sujet P36, perdue de vue à la suite de la 1<sup>o</sup> injection (non présentation à son RDV S1, non jointe par téléphone, pas de réponse à une lettre de rappel),
- 3 sorties prématurées après la 1<sup>o</sup> injection J0, à la demande des sujets M52, P05 et P18, pour des raisons indépendantes du traitement étudié,
- 1 sortie prématurée après S6, à la demande du sujet M29, pour problème de disponibilité.

L'effectif à S12 est donc de 98 sujets ayant suivi l'intégralité des examens, injections, et bilans de contrôle prévus par le protocole d'étude sur 3 mois.

Les caractéristiques individuelles de cette population figurent en annexe XIV chapitre 1.

Les résultats intermédiaires à S12 portent sur **98** femmes d'âge moyen 49,5 ± 6 ans (min.:38 ans, max .: 63 ans), de race caucasienne pour 97 sujets et une métisse, et dont les phototypes se répartissaient de la façon suivante : 5 phototypes I, 19 phototypes II, 65 phototypes III, et 9 phototypes IV. Leur peau, saine par ailleurs, présentait des rides cutanées pouvant justifier du traitement par CONJONCTYL® dans les régions de la patte-d'oie (n = 97) et/ou la région intersourcilière (n = 89).

Pour chacune des volontaires sélectionnées, les antécédents médicaux et traitements médicamenteux antérieurs à l'inclusion n'étaient pas rédhibitoires pour la participation à l'essai. Les traitements concomitants (Annexe XIV chapitre 2) en cours à J0 n'influaient pas non plus sur l'état cutané et les paramètres analysés.

### 3.2 RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES A S24

Deux sorties d'essai sont à mentionner à S24 :

- Sujet P48 : perdue de vue (non présentation à son RDV S24, non jointe par téléphone, pas de réponse à une lettre de rappel),
- Sujet M26 : exclusion pour raison de santé indépendante du traitement étudié.

Les résultats intermédiaires à S24 portent donc sur **96** sujets dont 95 avaient eu les injections au niveau des pattes-d'oie et 88 avaient eu les injections au niveau intersourcilier.

### 3.3 RÉSULTATS FINAUX A S52 (INCLUANT LES OBSERVATIONS A S36 ET S52)

Aucune sortie d'essai n'a été enregistrée, ni à S36 ni à S52 ; les résultats finaux sur 1 an d'étude portent donc sur **96** sujets dont 95 avaient eu les injections au niveau des pattes-d'oie et 88 avaient eu les injections au niveau intersourcilier.

## 4. MÉTHODOLOGIE

### 4.1 MODALITÉS DE TRAITEMENT

#### 4.1.1 Chronologie

Le produit a été administré aux volontaires, par injections intradermiques, répétées *in situ* à J0, S1 et S2, soit 3 séances espacées chacune de 7 à 8 jours en moyenne (entre 4 et 11 jours selon les contraintes de planning propres à chaque centre et aux volontaires elles-mêmes). Aucun cas de manifestation locale d'intolérance cutanée n'a justifié de reporter ou d'annuler l'injection suivante.

#### 4.1.2 Zones traitées

<b>Pattes-d'oie (2A et 2B)</b>	<b>Rides du lion (1)</b>	<b>Les deux</b>
<b>97 volontaires</b>	<b>89 volontaires</b>	<b>88 volontaires</b>

N total = 98 sujets, dont 9 sujets ont été injectées exclusivement au niveau des pattes-d'oie, et 1 au niveau du front seulement, en fonction des besoins individuels.

#### 4.1.3 Matériel d'injection

Le matériel utilisé était défini par le protocole : seringue jetable et aiguille jetable de 4mm de long et de 3,5/10mm de diamètre pour la technique de multiponcture, et/ou aiguille jetable de 13 mm de long et de 3/10 mm de diamètre (type 30G-1/2) pour la technique de rétroçage.

Le matériel utilisé a été conforme au protocole pour l'ensemble des sujets excepté les volontaires M08, M17 et M28.

Pour ces sujets, une aiguille plus fine a été testée afin de déterminer l'influence de l'aiguille sur la douleur ressentie durant l'injection. Cet essai n'a pas permis de diminuer la douleur, ni ne l'a amplifiée, la diminution du diamètre de l'aiguille devant être compensée par une pression plus forte pour un même volume injecté.

#### 4.1.4 Technique d'injection

A J0		Multipuncture (A)	Rétroçage (B)	Combinaison (C)
Pattes-d'oe n = 97	D	1 volontaire (1%)	46 volontaires (47,5%)	50 volontaires (51,5%)
	G	1 volontaire (1%)	47 volontaires (48,5%)	49 volontaires (50,5%)
Rides intersourcilières n = 89		0 volontaire	39 volontaires (44%)	50 volontaires (56%)

N = 98 sujets

A S1		Multipuncture (A)	Rétroçage (B)	Combinaison (C)
Pattes-d'oe n = 97	D	4 volontaires (4%)	42 volontaires (43,5%)	51 volontaires (52,5%)
	G	3 volontaires (3%)	43 volontaires (44,5%)	51 volontaires (52,5%)
Rides intersourcilières n = 89		3 volontaires (3,5%)	34 volontaires (38%)	52 volontaires (58,5%)

N = 98 sujets

A S2		Multipuncture (A)	Rétroçage (B)	Combinaison (C)
Pattes-d'oe n = 97	D	12 volontaires (12,5%)	33 volontaires (34%)	52 volontaires (53,5%)
	G	13 volontaires (13,5%)	33 volontaires (34%)	51 volontaires (52,5%)
Rides intersourcilières n = 89		27 volontaires (30,5%)	9 volontaires (10%)	53 volontaires (59,5%)

N = 98 sujets

## VOLUME INJECTE

	<b>Pattes-d'oie (n = 97)</b>	<b>Rides intersourcilières (n = 89)</b>
<b>A J0</b>	<b><i>0,38 ± 0,16 ml</i></b>	<b><i>0,40 ± 0,15 ml</i></b>
<b>A S1</b>	<b><i>0,32 ± 0,12 ml</i></b>	<b><i>0,34 ± 0,11 ml</i></b>
<b>A S2</b>	<b><i>0,26 ± 0,09 ml</i></b>	<b><i>0,34 ± 0,13 ml</i></b>

La diminution du volume injecté au cours de la répétition des injections est classique pour les produits de comblement des rides.

### 4.1.5 Soins d'accompagnement

Aucun topique anesthésique n'a été appliqué préalablement aux injections afin de ne pas modifier la réactivité cutanée et la diffusion du produit.

Par contre, sur le centre de Marseille (sujet M01 à M51), en accord avec le moniteur de l'essai, le produit a été légèrement réfrigéré à une température de 8 à 10 °C pour minimiser le désagrément lié à l'injection du produit ; de même, chez les sujets ayant présenté une sensibilité importante pendant l'injection, une poche de glace a été appliquée durant quelques instants après l'injection.

Les sujets présentant un hématome dès la fin de l'injection ont fait l'objet de quelques applications, le jour-même et éventuellement les jours suivants, de Gel d'Arnica ® ou d'Hémoclar®.

## 4.2 MÉTHODE D'ÉVALUATION

### 4.2.1 Rythme et nature des examens

Traitement et suivi	Période de suivi							
	JO	S1	S2	S6	S12	S24	S36	S52
Vérification clinique des critères d'inclusion et de non-inclusion	X							
<b>Bilan biologique et paraclinique</b> NFS-VS, enzymes hépatiques sériques Radiologie des poumons Electrocardiogramme Dermotest	X X X			X X	X X			
<b>Correction esthétique</b> Injection intradermique <i>in situ</i> dans 1 à 3 zones ridées du visage (100 cas)	X	X	X					
<b>TOLÉRANCE</b> locale examen clinique (100 cas)**	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Evaluation visuelle analogique par la volontaire</b> (100 cas)		X	X	X	X	X	X	X
<b>Photos</b> macroscopiques (50 cas)	X				X			
<b>Analyse d'image sur empreintes</b> des zones traitées	X 100 cas			X 50 cas	X 100 cas			

\*\* Cotation clinique des réactions inflammatoires locales (érythème, sensibilité à la palpation, douleur, prurit, oedème, manifestations papulo-nodulaires : échelle de 0 à 3)

### 4.2.2 Critères d'évaluation de l'efficacité

#### **Photographies macroscopiques**

A titre illustratif, des photographies macroscopiques standards des zones traitées ont été réalisées sur le centre de Paris, à J0 et S12, permettant de visualiser l'état initial du relief cutané et les corrections obtenues 3 mois après les injections.

## Analyse du microrelief

L'étude de la microtopographie au niveau des sites traités a été réalisée par traitement d'images sur empreintes selon la procédure décrite par le protocole 98/02/14. Les paramètres obtenus sont les suivants :

- **RA** = Rugosité moyenne ( $\mu\text{m}$ )
- **S** = Longueur développée de la courbe (mm)
- **RZ** = Valeur moyenne sur 5 zones égales de la zone traitée, de l'écart maximum entre le pic le plus haut et le creux le plus profond ( $\mu\text{m}$ )
- **Nombre total de sillons**
- **Classes 1, 2 et 3** = Nombre de sillons répartis en 3 classes de profondeur :  
<50  $\mu\text{m}$ , 50 à 100  $\mu\text{m}$ , >100  $\mu\text{m}$

## Appréciation des sujets

Chaque patiente a établi le degré de correction obtenu sur chaque zone du visage traitée, en positionnant un curseur sur une échelle d'évaluation visuelle analogique de 100 mm à chaque visite de contrôle à partir de S1. Le point 0 indique l'absence de correction et le point 100, une correction totale. Une donnée quantitative, traduisant le degré de correction perçu par chaque volontaire, a été obtenue en mesurant la distance en mm au point 0, et en faisant la moyenne des valeurs des deux pattes-d'oie.

## **4.3 ANALYSE DES RESULTATS**

Les données obtenues à partir des Echelles Visuelles Analogiques ont fait l'objet d'une analyse de variance en mesures répétées sur le facteur temps par le test de Friedman pour la comparaison des moyennes, suivie de l'analyse des contrastes (comparaisons 2 à 2) au risque  $\alpha = 0,05$ .

Les données caractérisant le relief cutané ont été analysées par rapport à l'état initial J0 par le test de Wilcoxon sur séries appariées.

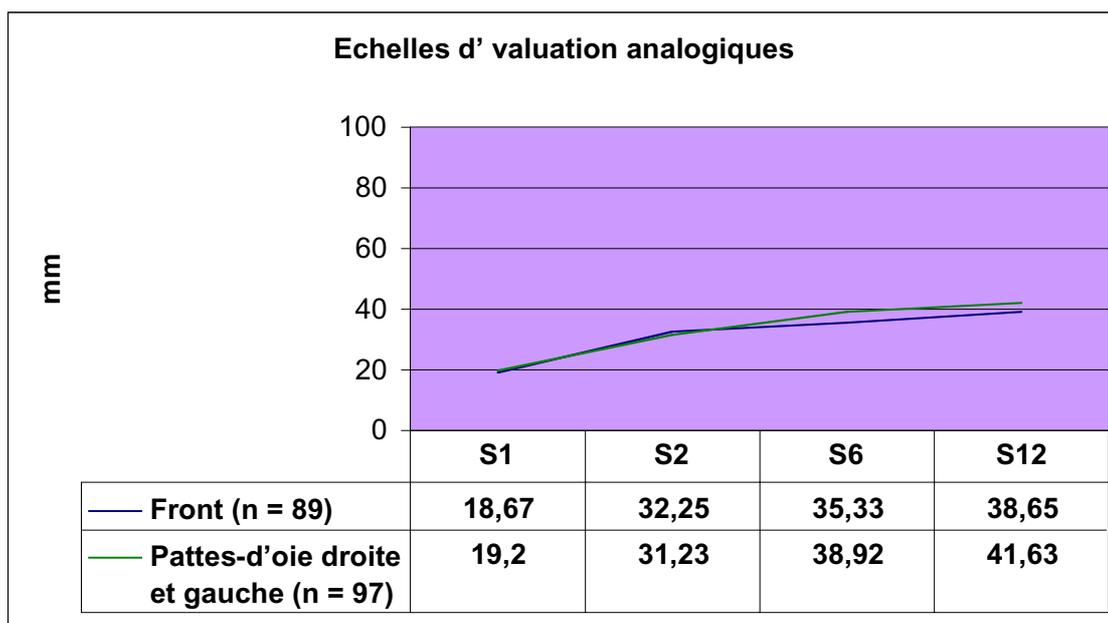
## 5. RÉSULTATS

### 5.1 RÉSULTATS INTERMÉDIAIRES À S12

#### 5.1.1 Appréciation des sujets

Le tableau suivant reprend les valeurs moyennes obtenues sur les 98 sujets de l'essai.

	Front	Pattes-d'oie
<b>S1</b>	18,67 ± 20,98	19,20 ± 19,14
<b>S2</b>	32,25 ± 23,23	31,23 ± 21,66
<b>S6</b>	35,33 ± 26,99	38,92 ± 25,97
<b>S12</b>	38,65 ± 25,85	41,63 ± 26,70
<b>S12</b>	38,65 ± 25,85	41,63 ± 26,70



Au niveau du front comme des pattes-d'oie, l'évolution globale sur les 3 mois d'observation est statistiquement significative ( $p = 0,001$ ), légèrement supérieure sur les pattes-d'oie.

Au niveau des pattes-d'oie, l'amélioration observée par les volontaires après la 1<sup>o</sup> injection (S1) s'accroît significativement après la 2<sup>o</sup> injection (S2), et encore significativement après la 3<sup>o</sup> injection (cotation à S6, 1 mois après la dernière injection) ; par contre, à S12, l'évolution depuis S6 n'est pas statistiquement significative.

Au niveau du front, l'amélioration observée par les volontaires après la 1<sup>o</sup> injection (S1) s'accroît significativement après la 2<sup>o</sup> injection (S2), tandis que le gain de la 3<sup>o</sup> injection est un peu plus retardé et devient statistiquement significatif à S12.

**Globalement, à 3 mois, les 98 volontaires notent une correction de l'ordre de 40% sur les zones traitées par 3 injections successives.**

### 5.1.2 Analyse du microrelief

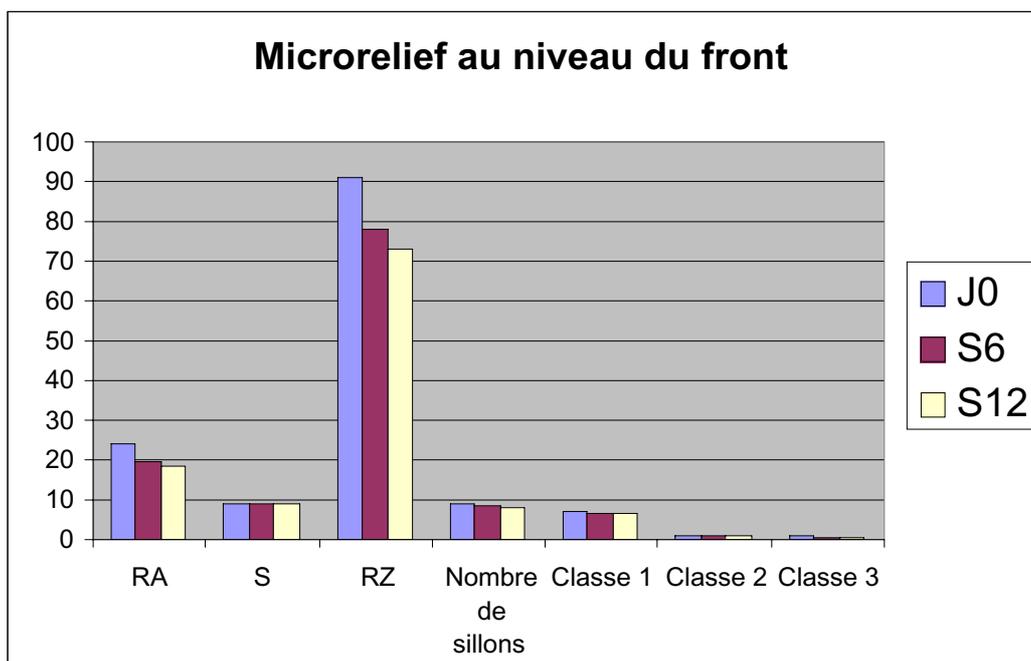
En raison des contraintes techniques liées à l'analyse d'image sur les empreintes, les empreintes du sujet P52 n'ont pu être exploitées ; les résultats de J0 à S12 (centres de Paris et Marseille) portent donc sur 97 cas au total, dont 88 pour le front et 96 pour les pattes-d'oie, et les résultats de J0 à S6 et S12 (centre de Paris) portent sur 48 cas pour le front et les pattes-d'oie, dont les valeurs droites et gauches ont été moyennées.

#### **Evolutions de J0 à S6, et S12 (N = 48)**

***Au niveau du front (n = 48)***

	<b>J0</b>	<b>S6</b>	<b>S12</b>
<b>RA</b>	24,01 ± 10,66	19,64 ± 9,40	18,29 ± 8,79
<b>S</b>	8,90 ± 0,08	8,87 ± 0,07	8,86 ± 0,06
<b>RZ</b>	91,04 ± 33,66	77,89 ± 33,05	72,93 ± 30,75
<b>Nombre de sillons</b>	9,04 ± 2,08	8,50 ± 2,04	8,04 ± 2,00
<b>Classe 1</b>	7,00 ± 1,58	6,73 ± 1,59	6,40 ± 1,59
<b>Classe 2</b>	1,21 ± 0,77	1,17 ± 0,69	1,08 ± 0,65
<b>Classe 3</b>	0,83 ± 0,63	0,60 ± 0,57	0,56 ± 0,65

	<b>Différence S6/J0</b>	<b>Signification statistique</b>	<b>Différence S12/J0</b>	<b>Signification statistique</b>
<b>RA</b>	-4,37 ± 10,35	p = 0,0037	-5,73 ± 9,66	p = 0,0001
<b>S</b>	-0,03 ± 0,08	p = 0,0068	-0,04 ± 0,08	p = 0,0002
<b>RZ</b>	-13,15 ± 3,58	p = 0,0075	-18,11 ± 32,93	p = 0,0002
<b>Nombre de sillons</b>	-0,54 ± 2,21	p = 0,1151	-1,00 ± 2,14	p = 0,0034
<b>Classe 1</b>	-0,27 ± 1,90	p = 0,2977	-0,60 ± 1,71	p = 0,0234
<b>Classe 2</b>	-0,04 ± 0,80	p = 0,7133	-0,13 ± 0,70	p = 0,2292
<b>Classe 3</b>	-0,23 ± 0,63	p = 0,0232	-0,27 ± 0,76	p = 0,0168



L'ensemble des paramètres caractérisant le microrelief cutané évolue favorablement au cours des observations successives sur 48 volontaires.

Dès S6, la diminution depuis J0 de la longueur développée S, de la rugosité RA, de l'écart maximum RZ et du nombre global de sillons, est statistiquement significative ; le nombre de sillons les plus profonds (classe 3) diminue significativement, les sillons de profondeur moyenne (classe 2) n'évoluent pas puisqu'ils résultent de l'amélioration des précédents, les sillons les moins profonds (classe 1) diminuent aussi significativement.

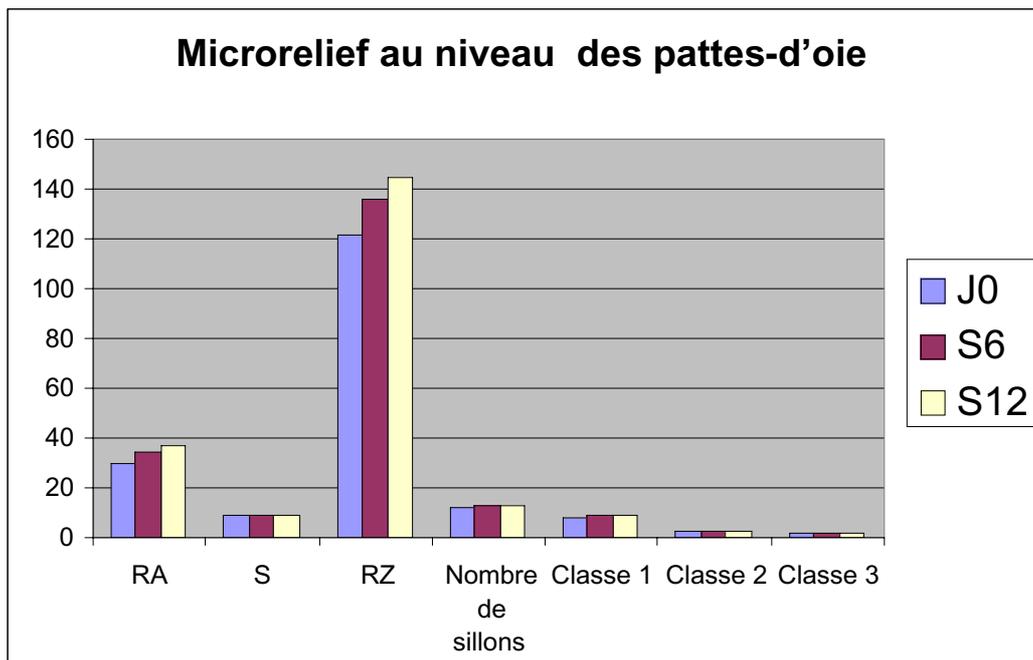
Cette amélioration statistiquement significative du relief cutané au niveau des rides intersourcilières se prolonge au cours des 6 semaines suivantes jusqu'à S12, quoique moins intensivement que dans la première période.

**L'analyse profilométrique du microrelief cutané par traitement d'images sur empreintes a donc permis d'objectiver chez 48 sujets une efficacité significative du CONJONCTYL® au niveau du sillon intersourcilier.**

**Au niveau des pattes-d'oie (n = 48)**

	<b>J0</b>	<b>S6</b>	<b>S12</b>
<b>RA</b>	29,82 ± 11,00	34,21 ± 11,61	36,53 ± 13,31
<b>S</b>	8,99 ± 0,11	9,04 ± 0,12	9,06 ± 0,13
<b>RZ</b>	121,38 ± 40,00	136,38 ± 41,70	145,16 ± 43,90
<b>Nombre de sillons</b>	11,90 ± 2,11	12,57 ± 2,61	12,77 ± 2,41
<b>Classe 1</b>	8,30 ± 1,56	8,47 ± 1,95	8,53 ± 2,04
<b>Classe 2</b>	2,14 ± 0,96	2,41 ± 1,08	2,39 ± 1,08
<b>Classe 3</b>	1,46 ± 0,86	1,70 ± 0,85	1,85 ± 0,95

	<b>Différence S6/J0</b>	<b>Signification statistique</b>	<b>Différence S12/J0</b>	<b>Signification statistique</b>
<b>RA</b>	4,39 ± 11,29	p = 0,0188	6,71 ± 10,64	p = 0,0001
<b>S</b>	0,05 ± 0,11	p = 0,0044	0,07 ± 0,11	p = 0,0001
<b>RZ</b>	15,00 ± 40,90	p = 0,0251	23,77 ± 39,45	p = 0,0001
<b>Nombre de sillons</b>	0,68 ± 2,22	p = 0,0332	0,88 ± 2,09	p = 0,0098
<b>Classe 1</b>	0,17 ± 1,74	p = 0,5817	0,23 ± 1,59	p = 0,3490
<b>Classe 2</b>	0,27 ± 0,87	p = 0,0423	0,25 ± 0,85	p = 0,0378
<b>Classe 3</b>	0,24 ± 0,82	p = 0,0333	0,40 ± 0,89	p = 0,0030



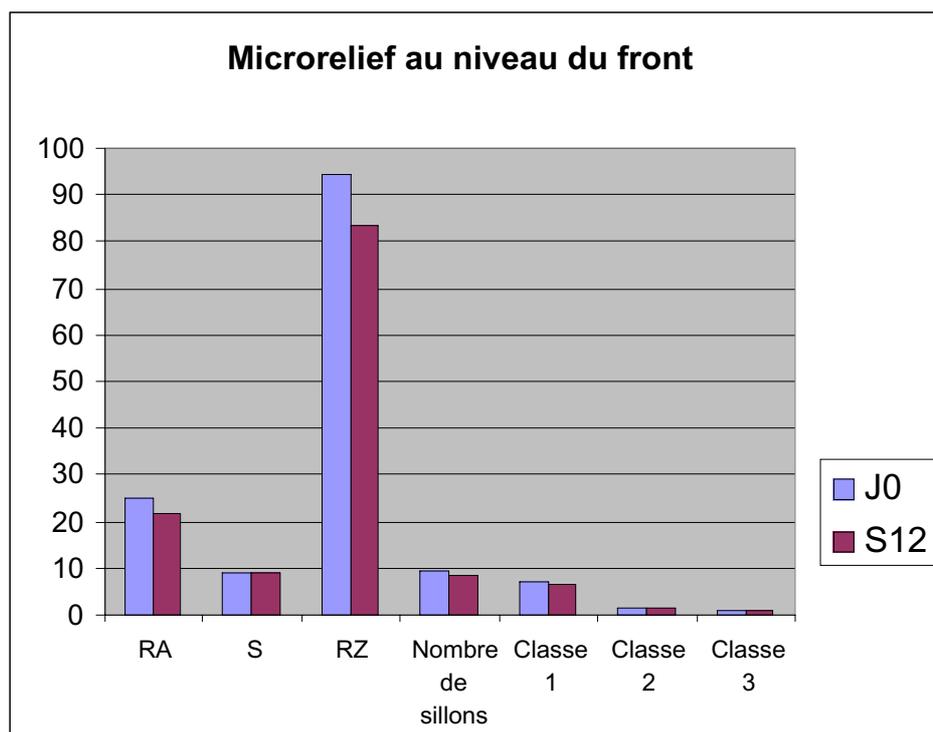
Au niveau des pattes-d'oie, sur 48 sujets, tous les paramètres caractérisant le microrelief cutané augmentent de J0 à S6, et l'augmentation se poursuit jusqu'à S12, toutes les comparaisons J0/S6 et J0/S12 étant statistiquement significatives, excepté le nombre de sillons en classe 1 (déplacement vers la classe 2 des sillons existant et apparition de nouveaux sillons en classe 1).

L'analyse profilométrique du microrelief cutané par traitement d'images sur empreintes réalisées chez 48 sujets n'a pas mis en évidence d'efficacité du CONJONCTYL® au niveau des rides siégeant sur la peau fine périorbitale.

## Evolutions de J0 à S12 (N = 97)

*Au niveau du front (n = 88)*

	J0	S12	Différence S12/J0	Signification statistique
<b>RA</b>	25,08 ± 9,83	21,73 ± 10,61	-3,36 ± 9,32	p = 0,0016
<b>S</b>	8,91 ± 0,07	8,89 ± 0,09	-0,02 ± 0,08	p = 0,0034
<b>RZ</b>	94,42 ± 30,43	83,32 ± 36,68	-11,10 ± 32,90	p = 0,0026
<b>Nombre de sillons</b>	9,44 ± 2,24	8,52 ± 2,30	-0,92 ± 2,32	p = 0,0008
<b>Classe 1</b>	7,20 ± 1,76	6,55 ± 1,67	-0,66 ± 1,83	p = 0,0012
<b>Classe 2</b>	1,32 ± 0,78	1,22 ± 0,75	-0,10 ± 0,76	p = 0,2065
<b>Classe 3</b>	0,92 ± 0,57	0,76 ± 0,79	-0,16 ± 0,77	p = 0,0587



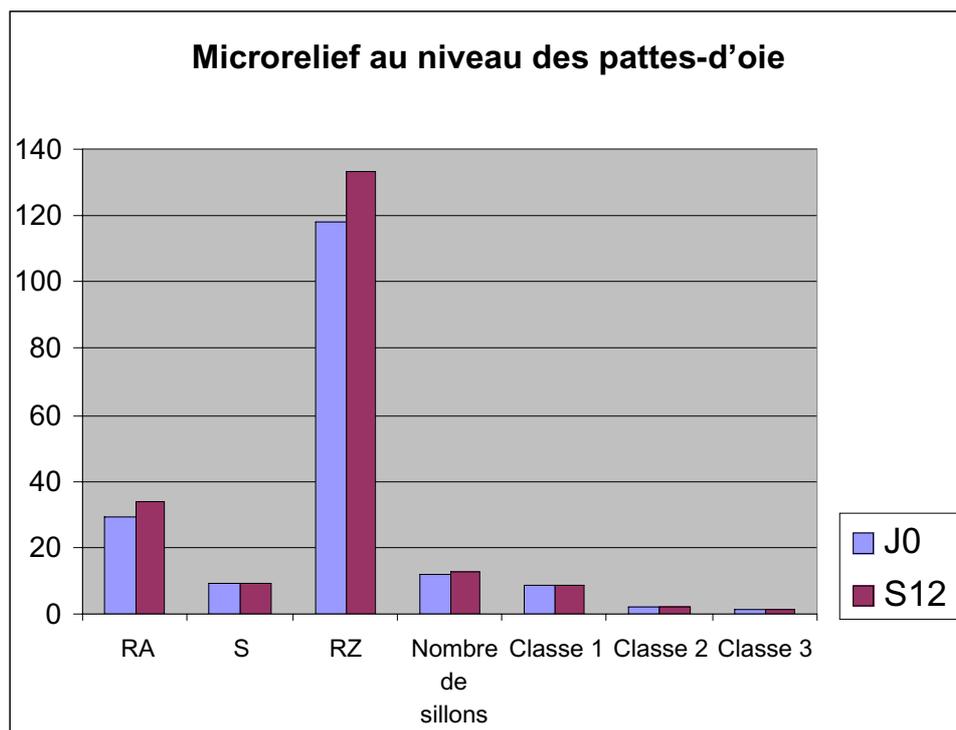
Au niveau du front, l'ensemble des paramètres caractérisant le microrelief cutané évolue favorablement au cours des observations successives. Les évolutions sur l'ensemble des 88 sujets sont conformes à celles observées sur l'effectif de 48 du premier centre.

A S12, la diminution depuis J0 de la longueur développée S, de la rugosité RA, de l'écart maximum RZ et du nombre global de sillons, est statistiquement significative ; le nombre de sillons les plus profonds (classe 3) diminue très notablement, les sillons de profondeur moyenne (classe 2) n'évoluent pas puisqu'ils résultent de l'amélioration des précédents, les sillons les moins profonds (classe 1) diminuent significativement.

**Sur un effectif de 88 sujets, l'analyse profilométrique du microrelief cutané par traitement d'images sur empreintes a donc permis d'objectiver une efficacité statistiquement significative du CONJONCTYL® sur les rides siègeant sur peau épaisse au niveau du sillon intersourcilier.**

*Au niveau des pattes-d'oie (n = 96)*

	J0	S12	Différence S12/J0	Signification statistique
<b>RA</b>	29,07 ± 10,40	33,57 ± 12,67	4,50 ± 10,46	p = 0,0001
<b>S</b>	8,98 ± 0,10	9,02 ± 0,11	0,04 ± 0,11	p = 0,0002
<b>RZ</b>	118,41 ± 36,34	133,13 ± 41,42	14,72 ± 37,45	p = 0,0003
<b>Nombre de sillons</b>	12,17 ± 2,46	12,54 ± 2,38	0,38 ± 2,13	p = 0,1270
<b>Classe 1</b>	8,55 ± 1,96	8,64 ± 2,05	0,08 ± 1,64	p = 0,7390
<b>Classe 2</b>	2,22 ± 1,00	2,29 ± 0,97	0,06 ± 0,82	p = 0,3782
<b>Classe 3</b>	1,39 ± 0,84	1,62 ± 0,90	0,23 ± 0,85	p = 0,0029



Au niveau des pattes-d'oeie, sur l'ensemble des 96 sujets, on observe entre J0 et S12 une augmentation statistiquement significative des paramètres RA, S et RZ, conforme à celle observée sur l'effectif de 48 du premier centre.

Par contre, l'augmentation du nombre global de sillons n'est pas significative, seul le nombre de sillons en classe 3 augmente significativement, traduisant plutôt une tendance à l'aggravation des sillons pre-existants.

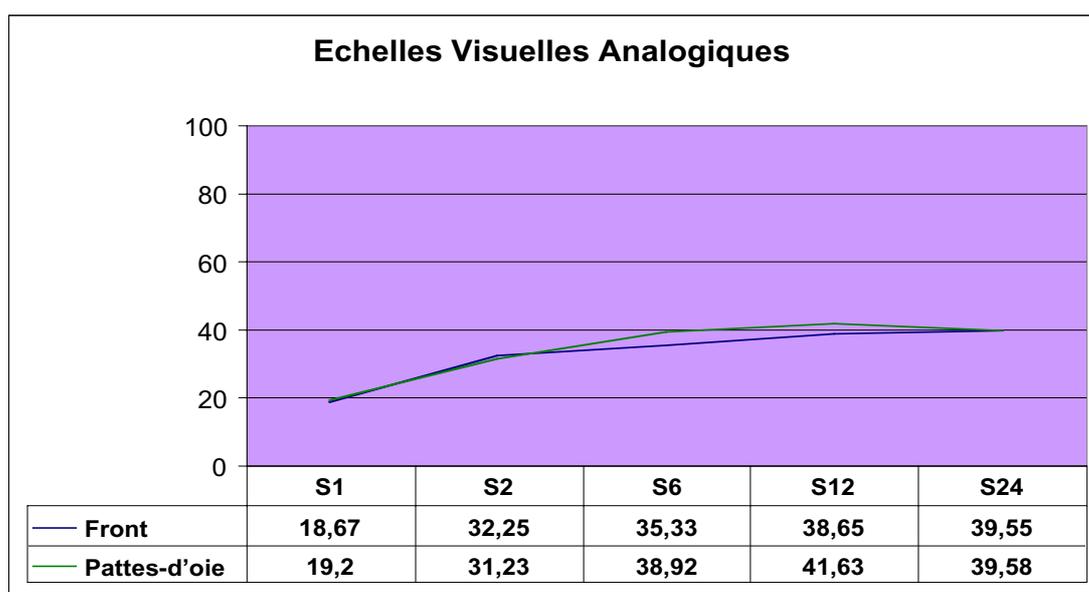
L'analyse profilométrique du microrelief cutané par traitement d'images sur empreintes n'a pas mis en évidence chez 96 sujets d'efficacité du CONJONCTYL® au niveau des rides siégeant sur la peau fine périorbitale.

## 5.2 RÉSULTATS INTERMEDIAIRES À S24

### 5.2.1 Appréciation des sujets

Le tableau suivant reprend les valeurs moyennes obtenues sur 98 sujets jusqu'à S12 (89 au niveau intersourcilier et 97 au niveau des pattes-d'oeie) et sur 96 sujets à S24 (88 au niveau intersourcilier et 95 au niveau des pattes-d'oeie).

	Front	Pattes-d'oeie
<b>S1</b>	18,67 ± 20,98	19,20 ± 19,14
<b>S2</b>	32,25 ± 23,23	31,23 ± 21,66
<b>S6</b>	35,33 ± 26,99	38,92 ± 25,97
<b>S12</b>	38,65 ± 25,85	41,63 ± 26,70
<b>S24</b>	39,55 ± 25,33	39,58 ± 24,89



Au niveau du front comme des pattes-d'oie, l'évolution globale sur les 6 mois d'observation est statistiquement significative ( $p = 0,001$ ), équivalente sur les pattes-d'oie et en intersourcilière.

Globalement, à 3 mois, les 98 volontaires notaient une correction de l'ordre de 40% sur les zones traitées par 3 injections successives, correction dont l'évolution dans le temps est détaillée dans le rapport intermédiaire S12.

L'évolution entre S12 et S24, compte-tenu des 2 sorties d'essai, n'est pas statistiquement significative.

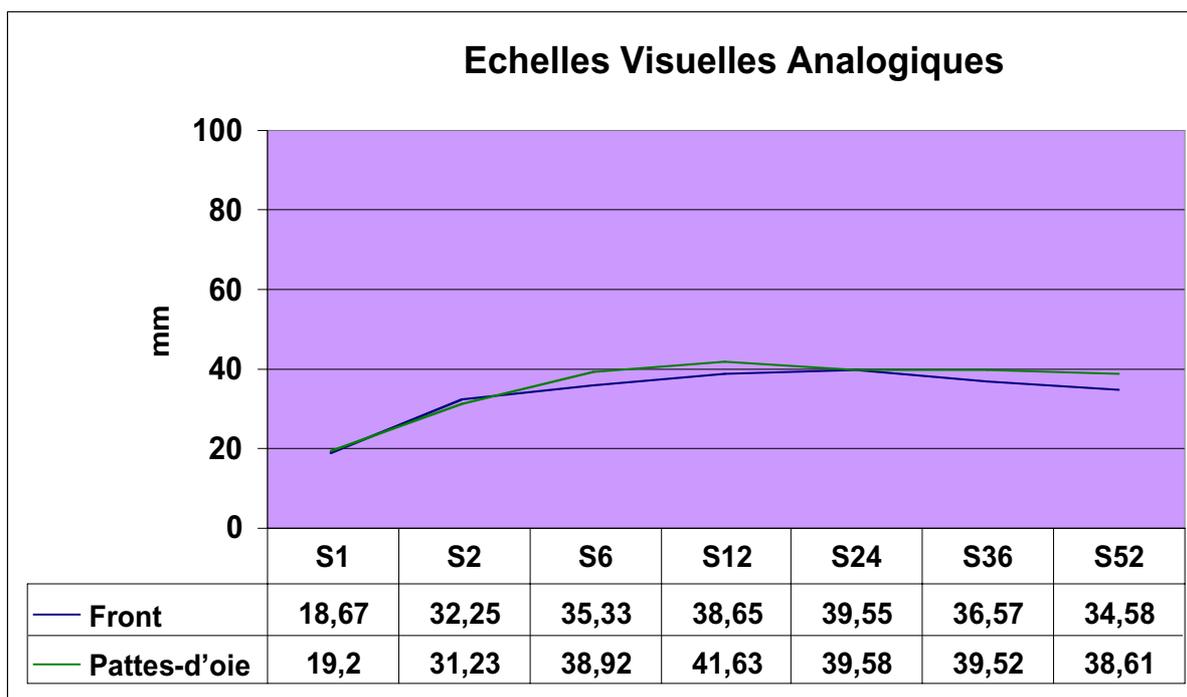
**La correction significative de l'ordre de 40 % notifiée par les volontaires à 3 mois après la série de 3 injections se maintient donc à 6 mois avec en moyenne la même intensité.**

### 5.3 RÉSULTATS FINAUX A S52 (INCLUANT LES OBSERVATIONS À S36 ET S52)

#### APPRECIATION DES SUJETS

Le tableau suivant reprend les valeurs moyennes obtenues sur 98 sujets jusqu'à S12 (89 au niveau intersourcilier et 97 au niveau des pattes-d'oie) et sur 96 sujets à S24, S36 et S52 (88 au niveau intersourcilier et 95 au niveau des pattes-d'oie).

	<b>Front</b>	<b>Pattes-d'oie</b>
<b>S1</b>	18,67 ± 20,98	19,20 ± 19,14
<b>S2</b>	32,25 ± 23,23	31,23 ± 21,66
<b>S6</b>	35,33 ± 26,99	38,92 ± 25,97
<b>S12</b>	38,65 ± 25,85	41,63 ± 26,70
<b>S24</b>	39,55 ± 25,33	39,58 ± 24,89
<b>S36</b>	36,57 ± 24,55	39,52 ± 25,22
<b>S52</b>	34,58 ± 25,54	38,61 ± 26,10



Au niveau du front comme des pattes-d'oise, l'évolution globale sur les 12 mois d'observation est statistiquement significative ( $p = 0,001$ ).

A 6 mois, l'amélioration perçue par les volontaires était équivalente sur les ridules des pattes-d'oise et du sillon intersourcilier, de l'ordre de 40 %.

Par la suite, au niveau du front, cette amélioration a légèrement diminué, et reste de l'ordre de 37 % à 9 mois puis 35 % à 12 mois ; toutefois, la différence à ces 2 temps par rapport à S24 n'est pas significative, et l'amélioration persistante reste statistiquement significative par rapport à S1.

Au niveau des pattes-d'oise droites et gauches confondues, la rémanence est meilleure : l'amélioration perçue par les volontaires reste de l'ordre de 40 % à 9 mois et 39 % à 12 mois. Cette diminution n'est pas significative et l'amélioration persistant à 12 mois est statistiquement significative par rapport à S1.

**Globalement sur 12 mois d'observation, l'amélioration du relief cutané perçue par les volontaires est statistiquement significative.**

**Compte-tenu du caractère subjectif de cette évaluation, l'amélioration moyenne peut être considérée comme de l'ordre de 40 % dès 3 mois sur tous les sites injectés, se maintenant à 6 mois. Puis, une décroissance légère est observée au niveau intersourcilier où l'amélioration à 12 mois reste de l'ordre de 35 %, tandis que les rides de la patte-d'oise sont plutôt stationnaires. Statistiquement, l'amélioration perçue par les volontaires sur tous les sites injectés reste significative 1 an après les injections.**

## 6. CONCLUSIONS

### 6.1 EFFICACITÉ

Le dispositif médical CONJONCTYL® est une solution stérile de **monométhyltrisilanol orthohydroxybenzoate de sodium**, associé à un salicylate et à du silicium biodisponible.

Le produit a été administré par injections intradermiques au niveau des rides de la patte-d'oie et/ou des rides intersourcilières en vue d'une correction esthétique par comblement, à raison de 3 injections de 0,26 à 0,40 ml en moyenne par site, à 1 semaine d'intervalle.

**L'efficacité** du produit a été évaluée dans cette indication, par l'illustration macrophotographique sur une partie des sujets à S12, par l'analyse d'images sur empreintes cutanées des zones traitées à S6 et/ou S12 et par l'appréciation subjective des volontaires elles-mêmes lors de chaque visite.

Cette étude en ouvert a été initialisée chez 103 femmes volontaires saines, présentant des rides des pattes-d'oie et/ou intersourcilières susceptibles d'être améliorées par comblement intradermique.

A la suite de quelques perdus de vue ou exclusion en cours d'essai, toutes pour des raisons indépendantes du traitement étudié, l'effectif était à S12 de **98** femmes d'âge moyen  $49,5 \pm 6$  ans, justifiant du traitement par CONJONCTYL® au niveau des pattes-d'oie ( $n = 97$ ) et/ou dans la région intersourcilière ( $n = 89$ ).

A partir de S24 jusqu'à S52, l'effectif concerné par cet essai était de **96** sujets dont 95 ont reçu les injections au niveau des pattes-d'oie et 88 au niveau intersourcilier.

**Les empreintes cutanées montrent une amélioration statistiquement significative du relief cutané sur les rides siégeant en peau épaisse au niveau du sillon intersourcilier**, tandis que le relief cutané de la peau fine des pattes-d'oie n'évolue pas favorablement.

L'activité positive sur le front, au niveau duquel le volume total injecté est supérieur par rapport aux pattes-d'oie, pourrait également évoquer un effet dose-dépendant.

**Par ailleurs, la diminution au cours de la répétition des injections du volume injecté, corrélé au volume à combler, est en faveur d'un comblement efficace des sillons dès les premières injections de CONJONCTYL®.**

La **perception des volontaires** elles-mêmes dénote une amélioration globale, sur 12 mois d'observation, statistiquement significative.

Compte-tenu du caractère subjectif de cette évaluation, l'amélioration moyenne peut être estimée à 40 % dès 3 mois sur tous les sites injectés, se maintenant à 6 mois.

Puis, une décroissance légère est observée au niveau intersourcilier où l'amélioration à 12 mois reste de l'ordre de 35 %. Par contre, celle des rides de la patte-d'oie est plutôt stationnaire (39 %).

**Statistiquement, l'amélioration perçue par les volontaires sur tous les sites injectés reste significative 1 an après les injections.**

## **6.2 TOLÉRANCE**

Le but de cette étude était également de vérifier la tolérance du **CONJONCTYL®** :

- **Tolérance locale** par examen dermatologique des zones traitées : à J0, S1, S2 (tolérance aiguë après chaque injection), S6 et S12 (tolérance locale à moyen terme 1 mois et 2,5 mois après la dernière injection), S24, S36 et S52 (tolérance locale long terme à 6, 9 et 12 mois).
- **Tolérance générale** : bilans biologiques avant injections et à S6 (NFS-VS et enzymes hépatiques), radiologies des poumons avant injections et à S12 (vérification de l'absence de pneumopathie due à un dépôt intra-pulmonaire du produit 3 mois après les injections), électrocardiogrammes avant injections et à S6, et dermatostest allergologique 3 et 6 mois après les injections (vérification de l'absence de sensibilisation à l'un des composants du produit).

Sur le plan de la **tolérance locale** au CONJONCTYL®, on note chez une très grande majorité des sujets, à la suite des injections (J0, S1 et S2), des réactions aiguës, de type érythémato-oedémateuses ; ces réactions, d'origine mécanique, sont comparables à celles observées lors d'injections dans les mêmes conditions de produits à même visée. Parfois importantes, elles sont toujours fugaces, et ne mettent pas en cause la tolérance proprement dite au produit CONJONCTYL®.

Exceptés quelques désagréments fugaces à l'injection, à type de douleur, picotements ou échauffements, les autres effets secondaires se résument à des hématomes peu importants et fugaces, essentiellement au niveau des pattes-d'oie.

A moyen terme (S6 et S12) et à long terme (S24, S36, S52), aucun signe clinique imputable au traitement n'est observé, confirmant l'excellente tolérance locale au CONJONCTYL® administré dans les conditions de cette étude.

Sur le plan de la **tolérance générale**, le traitement CONJONCTYL®, à raison de 3 injections intra-dermiques à 1 semaine d'intervalle, n'a induit aucune modification des paramètres biologiques étudiés (Numération, formule, VS, ASAT, ALAT) ni de l'électrocardiogramme, contrôlés 4 semaines après la dernière injection, de même que l'image radiologique pulmonaire, contrôlée 10 semaines après la dernière injection, reste stable.

Concernant l'allergologie, les prick-tests, réalisés à 3 mois chez 49 sujets, ont tous été négatifs, excepté un cas de réaction faiblement positive aux deux composants du produit, pouvant traduire une sensibilisation au CONJONCTYL® au cours de cet essai. Ce cas douteux et isolé ne remet cependant pas en cause la conclusion de bonne tolérance allergologique au produit.

Les autres 49 sujets ont fait l'objet à S12 de tests semi-ouverts, ayant donné lieu à 3 réactions irritatives légères, à rapprocher des réactions immédiates après injections. Les prick-tests ont été réalisés chez ces 49 sujets à S24, tous étaient négatifs.

La tolérance allergologique au CONJONCTYL® peut donc également être considérée comme très bonne.

**En conclusion, la tolérance locale de même que la tolérance générale et allergologique du CONJONCTYL®, dans les conditions d'administration de cet essai sont très bonnes.**