

# ETUDE RESTROSPECTIVE, MULTICENTRIQUE, OUVERTE, NON CONTROLEE, DES PRODUITS STYLAGE® 1 AN DE SUIVI

## INTRODUCTION :

Les produits à base d'acide hyaluronique réticulé à visée esthétique sont de plus en plus nombreux sur le marché européen. La plupart sont monophasiques, et il reste difficile, pour les médecins, de faire confiance à l'un ou à l'autre sans un minimum de recul clinique. Afin de vendre ses produits sur des caractéristiques réelles et prouvées, de montrer leur excellente tolérance et de mettre en évidence les caractéristiques de leur nouvelle gamme de produits Stylage®, VIVACY a réalisé une étude multicentrique sur plus de 90 patients, avec 8 investigateurs (médecins esthétiques, dermatologues, chirurgiens plastiques).

L'objectif de cette étude est donc d'étudier la satisfaction des patients et des médecins ayant pratiqués l'injection ainsi que la tolérance des produits.

Implants monophasiques à base d'acide hyaluronique (obtenus par biofermentation) réticulé par du BDDE, les produits Stylage® sont basés sur la technologie IPN-Like (réseaux interpénétrés) associée à un anti-oxydant naturel, le mannitol (polyol parfaitement toléré par l'organisme [1, 2] et possédant un recul dans le domaine de la santé depuis plus de 30 ans).

Cette gamme de produits propose, lors de son lancement en avril 2008, 4 produits adaptés aux différents types de peau et de défauts cutanés :

- Stylage® S pour les rides fines et superficielles, l'ourlet des lèvres,
- Stylage® M pour les rides moyennes et l'augmentation de volume des lèvres,
- Stylage® L pour les rides profondes et très profondes,
- et enfin Stylage® XL, pour les corrections ou créations de volumes.

## PROTOCOLE :

Les critères d'inclusion et d'exclusion appliqués étaient :

- la nécessité d'un traitement de comblement
- et l'absence des contre-indications mentionnées dans la notice.

Les zones injectées correspondaient aux zones de « prédilection » de chaque implant :

- Zones pour S : lèvres, glabelle, vallée des larmes, pattes d'oie.
- Zones pour M : sillons nasogéniens, lèvres, rides mentonnières.
- Zones pour L : sillons nasogéniens marqués, commissures labiales (plis d'amertumes)
- Zones pour XL : pommettes

Le suivi a été effectué à J7, 1M, 3M, 6M et 1 an, en termes de tolérance et d'efficacité. Des retouches étaient autorisées jusqu'à 5 semaines et devaient être précisées dans le recueil de suivi.

**La tolérance** : le suivi des effets secondaires, leur date d'apparition, leur durée et leur intensité (faible, modérée, sévère) a été renseigné par les investigateurs. Le suivi d'éventuels effets retardés était également demandé à chaque investigateur tout au long de l'étude.

Par ailleurs, la **stabilité sur site injecté pour le Stylage®XL** a été évaluée par une question «satisfaction» sur ce point.

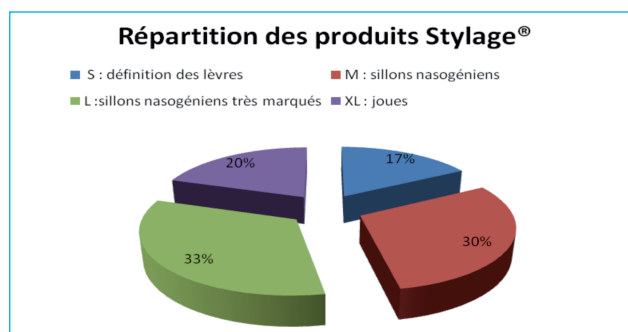
**L'efficacité** : le degré de satisfaction (effet volumateur, avis général de satisfaction) a été évalué du point de vue du médecin et de celui du patient, indépendamment, sur une échelle de 1 à 10 (1 très mauvais, 10 parfait).

L'avis des médecins sur la maniabilité de la seringue et la facilité d'injection du produit a également été demandé (échelle de 1 à 10).

## RESULTATS

96 patients ont été inclus, les caractéristiques démographiques des patients suivis sont détaillées ci-dessous.

- Age : 26 à 73 ans - Age moyen : 52
- Sexe : 99% de femmes
- Peau : Fine : 44% - Normale : 29% - Epaisse : 26%



La répartition des cas traités par produit est représentée dans le graphe ci-dessus.

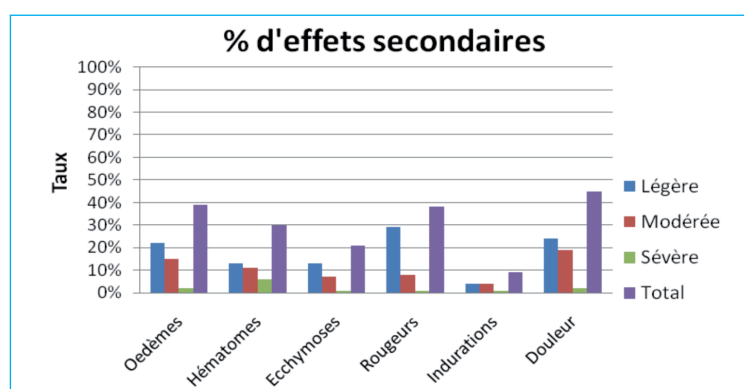
## TOLERANCE :

Le nombre de patients ayant eu des effets post-injection reportés au cours de cette étude, la nature, l'intensité et la durée de chacun de ces effets secondaires est détaillé dans le tableau 1 ci-dessous.

Effets secondaires post-injection	Intensité n (%)			Total n (%)	Durée n (%)		moy (jrs)
	Légère	Modérée	Sévère		> 7 jrs	< 7 jrs	
Gonflement/cœdème	21 (22%)	15 (15%)	2(2%)	38 (39%)	2(6%)	31 (94%)	3
Hématome	12 (13%)	11 (11%)	6(6%)	29 (30%)	4 (15%)	22(85%)	5
Ecchymoses	12 (13%)	7 (7%)	1( 1%)	20 (21%)	3 (19%)	13(81%)	5
Rougeurs	28 (29%)	8(8%)	1( 1%)	37 (38%)	1 (3%)	34 (97%)	2
Nodules	4 (4%)	4(4%)	1( 1%)	9 (9%)	0	9 (100%)	3
Décoloration	0	0	0	0	0	0	0
Douleur	23 (24%)	18 (19%)	2( 2%)	43 (45%)	1(2%)	39 (98%)	1.5

Tableau 1 – Effets secondaires

Les effets secondaires sont apparus le jour même ou le lendemain de l'injection et ont duré en moyenne 3 jours sans traitement particulier (pour 1 cas avec anesthésie préalable, 1 hématome a duré 16 jours). D'intensité légère à modérée, (très peu d'effets secondaires d'intensité sévère peuvent être mis en évidence), ils correspondent aux effets secondaires classiques observés suite à des injections de fillers, les taux reportés étant inférieurs ou égaux à ceux cités dans la littérature [3-7]. Les résultats recueillis mettent ainsi en évidence une très bonne tolérance des produits.



## SATISFACTION, EFFICACITE :

Les médecins ont été très satisfaits de la maniabilité de la seringue, et nous ont reportés une grande facilité d'injection des produits, **l'indice de satisfaction de chacun de ces paramètres étant de 9,1 sur 10 en moyenne.**

Un très bon niveau de satisfaction est observé tout au long du suivi réalisé, que ce soit sur les retours patients ou médecins, ce qui prouve la qualité du traitement en terme d'effet volumateur et de rémanence.

Le détail du nombre de patients étant « satisfaits » (Indice de satisfaction IS  $\geq 6$ ) du traitement est donné dans le tableau 2 ci-dessous.

Temps	Traitement Nombre total de patients injectés	Efficacités	Satisfaction patient n(%)	Satisfaction médecin n(%)
Jour 0	Stylage® n=94	Correct ( $\geq 6$ )	84 (89%)	89(99%)
		Insuffisante ( $<6$ )	10 (11%)	1 (1%)
Jour 7	Stylage® n=86	Correct ( $\geq 6$ )	83 (97%)	Entretien téléphonique
		Insuffisante ( $<6$ )	3 (3%)	Entretien téléphonique
5 semaines	Stylage® n=77	Correct ( $\geq 6$ )	76(99%)	68 (100%)
		Insuffisante ( $<6$ )	1 (1%)	0 (0%)
3 mois	Stylage® n=80	Correct ( $\geq 6$ )	77 (96%)	74 (99%)
		Insuffisante ( $<6$ )	3 (4%)	1 (10%)
6 mois	Stylage® n=69	Correct ( $\geq 6$ )	63 (91%)	Entretien téléphonique
		Insuffisante ( $<6$ )	6 (9%)	Entretien téléphonique
1 an	Stylage® n=79	Correct ( $\geq 6$ )	77 (97%)	76 (100%)
		Insuffisante ( $<6$ )	2 (3%)	0 (0%)

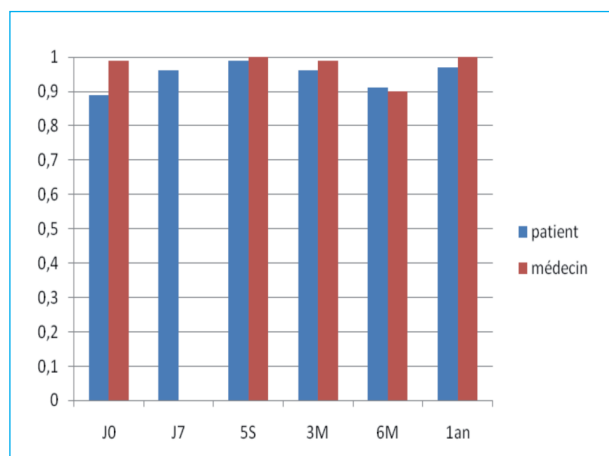
Table 2 : Efficacité du traitement au cours de l'étude

La très bonne corrélation de l'avis médecin et de celui du patient confirme la pertinence de ce suivi. Aucune sur-correction n'a été reportée. Concernant plus spécifiquement le produit volumateur Stylage® XL, une excellente stabilité sur le site d'injection a été reportée.

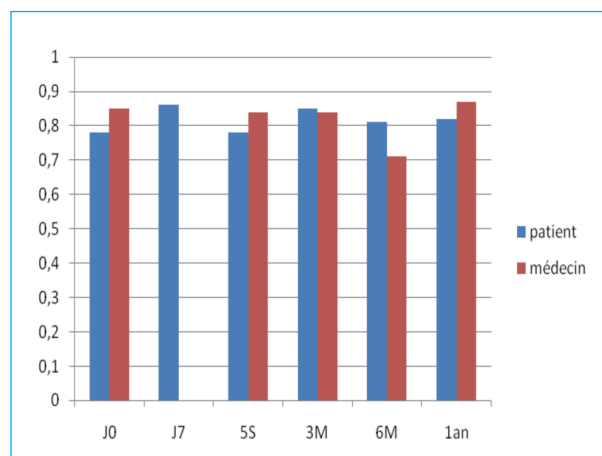
Dans les graphes ci-dessous sont représentées les évolutions tout au long du suivi réalisé, du pourcentage de patients et de médecins satisfaits (IS  $\geq 6$ ) et «très satisfaits» (IS  $\geq 8$ ).

Par ailleurs, un excellent aspect lissant de la peau nous est rapporté par les patient(e)s et les médecins tout au long de l'étude, dès le 1er mois post-injection. Une dernière remarque a été formulée par les médecins : une «qualité» de peau nettement améliorée observée dans les 3 mois qui suivent l'injection.

**La quasi-constance du nombre de médecins et de patients satisfaits ou très satisfaits met en évidence une rémanence excellente jusqu'à 1 an de suivi.**



% de médecins / patients reportant un IS  $\geq 6$



% de médecins / patients reportant un IS  $\geq 8$

## DISCUSSION

---

Le type de réticulation selon la technologie IPN-like ou « de réseaux interpénétrés », confère à ces produits une densité de liaisons chimiques renforçant sa rémanence, associée à une « fluidité » obtenue par l'indépendance partielle de ces réseaux réticulés leur procurant une très bonne injectabilité.

Ces caractéristiques permettent également d'expliquer l'absence de sur-correction et l'effet lissant observé : parfaitement inséré dans le derme, le produit comble le défaut cutané et ses « alentours »!

L'ajout du mannitol, antioxydant spécifique [8, 9, 10] des radicaux hydroxyles OH° générés sur le site d'injection du fait de l'inflammation liée à la pénétration de l'aiguille, retarde les effets de la dégradation radicalaire post-injection. Ceci explique la persistance du résultat immédiat (produit non dégradé dans les heures après l'injection) maintenu pendant de longs mois.

Le taux d'effets secondaires est faible et ces derniers restent d'intensité modérée. Outre le niveau de pureté des matières premières et la qualité de la production, les caractéristiques viscoélastiques adaptées de chaque gel au site d'implantation et la supplémentation de l'anti-oxydant sont des composants majeurs de ces résultats.

## CONCLUSION

---

Ce suivi clinique sur 1 an a permis de démontrer l'excellente tolérance des produits Stylage®. La rémanence suivie sur 1 an est désormais validée. Enfin, un plus clinique a clairement été mis en évidence, l'aspect lissant observé tant par les patients que par les médecins, maintenu tout au long du suivi réalisé. Cet aspect lissant offre une qualité de correction des plus naturelles, ce qui est actuellement très recherché par les patient(e)s.

Le plus de cette gamme de produits est donc, pour les patients et les médecins, la qualité de correction naturelle et lissante obtenue et conservée sur le long terme.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Ref 1 : *Inchem – Who Food Additives 21*
- Ref 2 : *Beck, F.F. et al. - 1936 Proc, Soc.exp. Biol.Med., 35,98.*
- Ref 3 : *Duranti F.et al. -«Injectable Hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation » - Dermatol. Surg. -1998 ; 24 : 1317-1325.*
- Ref 4 : *“FDA - Summary of safety and effectiveness data –Juvederm®”*
- Ref 5 : *“FDA - Summary of Safety and effectiveness data – Restylane”*
- Ref 6 : *Carruthers A. et al. - “Randomized, Double blind comparison of the efficacy of two hyaluronic acid derivatives, Restylane Perlane and hylaform, in the treatment of nasolabial fold.” - Dermatolog Surg 2005; 31: 1591-1598.*
- Ref 7 : *Lowe NJ. et al. – “Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing.” - J Am Acad Dermatol - 2001; 45: 930-3*
- Ref 8 : *Saari H. et al. - «Differential effects of reactive oxygen species on native synovial fluid and purified human umbilical cord hyaluronate » - Inflammation – 1993; Vol. 17, N°4, pp 403-415.*
- Ref 9 : *Fрати E. et al. - “Degradation of hyaluronic ac id by photosensitized riboflavin in vitro. Modulation of the effect by transition metals, radical quenchers, and metal chelators” - Free Radical Biol. & Med. - 1997; Vol. 22, N°7, , pp 1139-1144*
- Ref 10 : *Belda J. et al. - «Hyaluronic acid combined with Mannitol to improve protection against free radical endothelial damage : Experimental model” - J.Cataract Refract Surg », Vol.31, 2005, pp 1213-1218*