



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
*Année : 2018*

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Apports de la toxine botulique et du lipofilling dans le traitement de  
la fibrose péri-orale chez les patients atteints de Sclérodemie  
Systémique**

Présentée et soutenue publiquement le 25 Mai 2018 à 16 heures au  
Pôle Recherche  
**Par Florent DEVINCK**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur MARTINOT DUQUENNOY Véronique**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur MAGALON Guy**

**Monsieur le Professeur HACHULLA Éric**

**Monsieur le Professeur GUERRESCHI Pierre**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur PASQUESOONE Louise**

## AVERTISSEMENT

*La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.*

## TABLE DES MATIÈRES

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>- 1 -</b>
<b>2</b>	<b>MATERIEL ET METHODES :</b> .....	<b>- 7 -</b>
2.1	PROCOLE .....	- 7 -
2.2	TOXINE BOTULIQUE .....	- 8 -
2.3	LIPOFILLING.....	- 8 -
2.4	CONSULTATIONS DE SUIVI .....	- 10 -
2.5	LE CUTOMETRE .....	- 11 -
2.6	OBJECTIFS .....	- 14 -
2.7	ANALYSE STATISTIQUE .....	- 14 -
<b>3</b>	<b>RESULTATS :</b> .....	<b>- 16 -</b>
3.1	CARACTERISTIQUES DES PATIENTES .....	- 16 -
3.2	APPORTS DE LA TOXINE BOTULIQUE – MESURE M0 VS M1 .....	- 17 -
3.3	APPORTS DES DEUX THERAPIES COMBINEES – MESURE M0 VS M2.....	- 18 -
3.4	APPORTS DU LIPOFILLING – MESURE M0 VS M3 .....	- 19 -
3.5	COMPARAISON LIPOFILLING ET TOXINE BOTULIQUE – MESURE M1 VS M3.....	- 21 -
<b>4</b>	<b>DISCUSSION :</b> .....	<b>- 23 -</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSION :</b> .....	<b>- 30 -</b>
<b>6</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE :</b> .....	<b>- 32 -</b>
<b>7</b>	<b>ANNEXES :</b> .....	<b>- 37 -</b>

## 1 Introduction :

La sclérodermie systémique (ScS) est une maladie auto-immune caractérisée d'une part, par une microvasculopathie fonctionnelle et structurale ayant pour conséquence l'ischémie et d'autre part, par une fibrose cutanée et viscérale (1), responsable d'une morbidité importante. Cette fibrose est liée à l'activation des fibroblastes qui synthétisent en excès du collagène au niveau des tissus concernés. Elle peut être douloureuse et entraîner des raideurs articulaires avec diminution des amplitudes fonctionnelles de la main. La cicatrisation cutanée est également altérée (2).

Il existe deux types de Sclérodermie, systémique et localisée (Figure 1), l'atteinte du visage est commune (3). Une des caractéristiques de la fibrose cutanée dans la sclérodermie est l'altération de l'hypoderme (4). Cette altération entraîne une diminution de la quantité de tissu adipeux, principalement visible au niveau de la face.

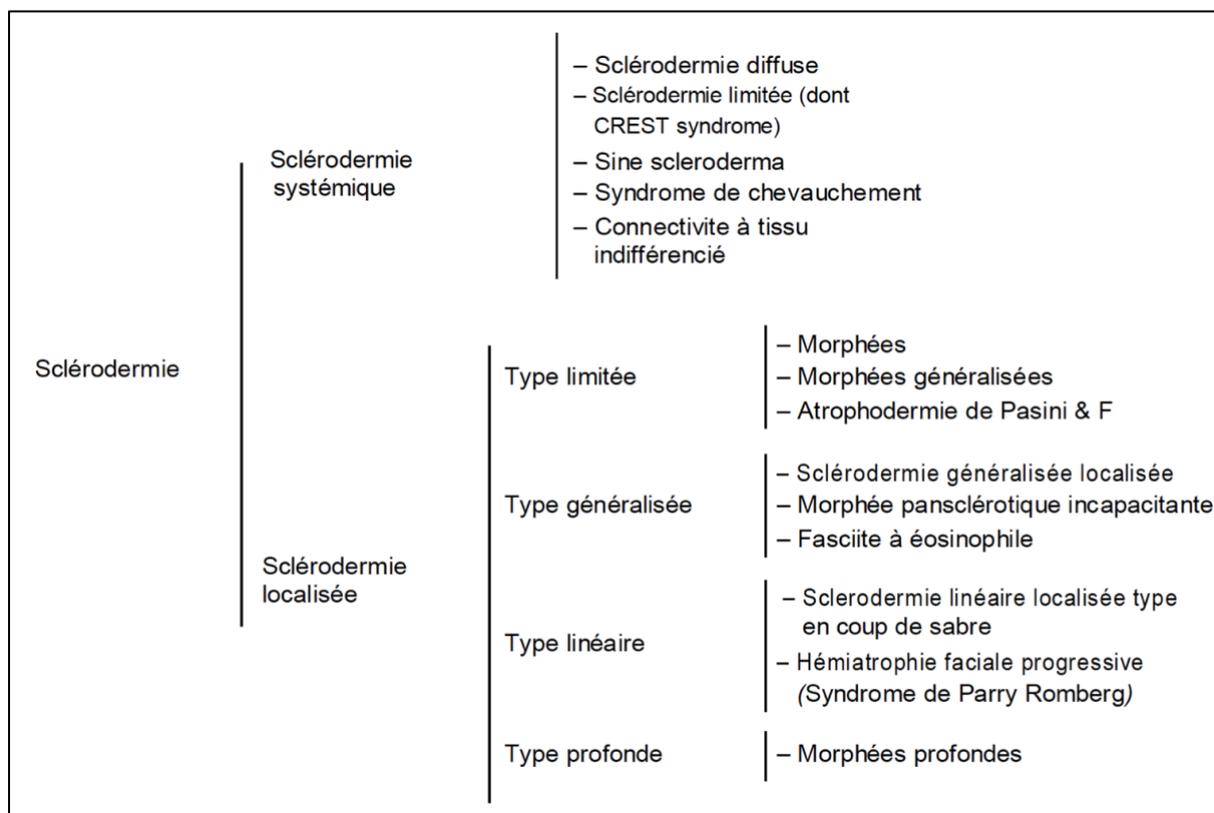


Figure 1 : Les différentes formes de Sclérodermie (5)

L'atteinte du visage au cours de la ScS engendre une plainte fréquente des patients tant sur le plan esthétique (télangiectasies, plis radiaires péri-buccaux, amincissement des lèvres, perte de la mimique faciale), que fonctionnel (limitation de l'ouverture buccale, problèmes gingivo-dentaires, syndrome sec, douleurs aux articulations temporo-mandibulaires) (Figure 2) (6).



Figure 2 : Atteintes faciales de la Sclérodermie

La perte d'élasticité et l'épaississement de la peau péri-orale entraîne un préjudice esthétique mais surtout un degré d'invalidité pour certaines activités de vie quotidienne, telles que manger des aliments solides, bénéficier de soins dentaires, se brosser les dents, qui peuvent devenir difficiles (7).

Au cours des précédentes décennies, la greffe de tissu adipeux autologue ou lipofilling, révolutionnée par Sidney Coleman en 1994, a connu un véritable essor. Elle est de nos jours utilisée de manière quotidienne pour traiter des patients souffrant d'atrophie ou de fibrose cutanée telles qu'on peut en trouver dans les radiodermites, les séquelles de brûlure ou encore la reconstruction mammaire (Figure 3) (8).



Figure 3 : Indications du lipofilling  
 3a : correction d'une cicatrice déprimée (8)  
 3b : correction d'une asymétrie mammaire, *photos du Dr Calibre*

Dans la majorité des cas, ce traitement augmente l'élasticité et l'épaisseur cutanée et améliore le résultat esthétique, sans être pourvoyeur d'effet indésirable grave.

L'avantage principal du tissu adipeux autologue est sa biocompatibilité. De plus, ce tissu greffé ne doit pas uniquement être vu comme un agent de remplissage mais aussi comme un agent permettant de régénérer les tissus fibrotiques. De multiples études prouvent, qu'au sein du tissu adipeux, il existe une quantité importante de cellules multipotentes, capables de se différencier en différentes lignées et donc capables de régénérer un tissu endommagé (9).

Le tissu adipeux est composé à la fois d'adipocytes matures qui représentent 40 à 60% des cellules mais aussi de cellules de la fraction vasculaire stromale (FVS), au sein de laquelle se trouvent des cellules souches multipotentes dites « cellules

souches mésenchymateuses» (CSM) (9). La FVS contient aussi un grand nombre de fibroblastes, capables de sécréter du collagène et d'organiser une matrice extracellulaire, indispensable pour conserver les propriétés élastiques de la peau (10).

Récemment, un score de handicap de la bouche a été proposé par Mouthon et al. appelé MHISS pour Mouth Handicap In Systemic Sclerosis. Dans cette étude portant sur 71 patients, le score MHISS représentait 36,5 % du handicap global entraîné par la maladie, mesuré par le score HAQ (Health Assessment Questionnaire) (11) (cf. Annexes).

Une autre étude démontre que le lipofilling facial permet, chez les patients souffrant de Sclérodémie systémique, une amélioration du handicap facial avec réduction du score MHISS à 3 et 6 mois post opératoires. De plus, cette étude retrouve une amélioration significative au niveau de l'ouverture buccale, avec un gain mesuré à 3,7 mm en moyenne, de même qu'une amélioration du syndrome sec et de la gêne esthétique (12).

Plusieurs recherches ont étudié également l'intérêt de la toxine botulique de type A (BTX A) dans l'atteinte digitale de la ScS. Rappelons que la neurotoxine botulique, dont l'effet, transitoire qui ne dépasse rarement les 6 mois post-injection, est un produit dérivé d'une toxine sécrétée par une bactérie anaérobie appelée Clostridium Botulinum. Celle-ci agit par inhibition de la libération d'Acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire des muscles striés, provoquant une paralysie du muscle.

A la main, son intérêt thérapeutique est lié à l'inhibition de la vasoconstriction cholinergique par son action sur les récepteurs des cellules musculaires lisses au niveau de la paroi vasculaire (13). Les études chez l'animal montrent ainsi une

amélioration du flux vasculaire après injection par inhibition de cette vasoconstriction (14). Dans la ScS avec syndrome de Raynaud primitif, elle apporte une atténuation de la douleur, une cicatrisation des troubles trophiques et une disparition des troubles sensitifs via une action myorelaxante sur la musculature lisse pariétale des vaisseaux distaux (15–18).

Par ailleurs, la toxine botulique est couramment utilisée en médecine esthétique dans la prise en charge du vieillissement facial (Figure 4).



Figure 4 : Indications de la toxine botulique en Médecine Esthétique

4a : Traitement des rides frontales (19)

4b : Traitement des rides de la patte d'oie (19)

Néanmoins, aucune étude ne rapporte les résultats de l'utilisation de la toxine botulique dans le traitement de la fibrose péri-orale chez les patients atteints de ScS. Son utilisation pourrait permettre de donner plus de trophicité aux tissus péri-buccaux, d'améliorer la vascularisation locale mais également de diminuer l'hyperactivité des

muscles péri-oraux, ce qui peut améliorer la tenue d'un lipofilling dans un deuxième temps. De plus, les études portant sur l'impact du lipofilling s'appuient sur des scores cliniques et des mesures de l'ouverture buccale. Aucune ne s'appuie sur une mesure objective de l'élasticité cutanée.

Au cours cette étude, notre objectif principal sera de déterminer l'impact objectif, mesuré à l'aide d'un cutomètre, de la toxine botulique et du lipofilling dans le traitement des manifestations péri-orales de la Sclérodemie Systémique.

Nos objectifs secondaires seront d'évaluer l'impact subjectif de cette procédure en recueillant le ressenti fonctionnel et esthétique des patients au cours du suivi et également de mesurer l'impact sur l'ouverture de bouche en mesurant la distance interlabiale.

## **2 Matériel et Méthodes :**

Nous avons réalisé de 2015 à 2018 une étude prospective monocentrique au CHRU de Lille. Les patientes étaient suivies et adressées pour la majorité par le service de Médecine Interne du Pr Hachulla. Les injections de toxine botulique étaient réalisées par le même chirurgien, différent de celui qui réalisait les lipofillings.

### *2.1 Protocole*

Notre protocole comprenait une injection de toxine botulique en consultation au niveau de la sphère péri-orale et un temps de lipofilling 1 à 2 mois plus tard au bloc opératoire.

Des consultations dédiées étaient réalisées :

- avant l'injection de Toxine Botulique, *M0* ;
- avant le lipofilling, *M1* ;
- 2 mois après le temps de lipofilling, ce qui permettait de recueillir des résultats comprenant l'activité de la toxine botulique et du lipofilling, *M2* ;
- 6 mois après le temps de lipofilling, ce qui permettait de recueillir des résultats sur le lipofilling seul, *M3*.

Au cours des deux consultations qui avaient lieu avant d'entrer dans le protocole, toutes les patientes incluses étaient informées de la procédure, des risques et effets indésirables éventuels, et signaient un consentement éclairé pour la suite de la prise en charge (cf. Annexes).

## 2.2 *Toxine botulique*

Nous avons utilisé de la toxine botulique de type A (Botox®, Allergan laboratories inc, Irvine, Californie, USA). La dose était de de 2,5 UI/0,1 mL (50 UI de Botox répartis dans 2 mL de NaCl 9‰). L'injection intra musculaire était réalisée à l'aide d'une seringue de 1 mL et une aiguille 26 Gauge mesurant 10 mm). L'injection était réalisée au cours d'une consultation dédiée et était concentrée au niveau du muscle orbicularis oris. Six à huit points d'injection étaient réalisés au niveau de chaque lèvre, 2,5 Unités par point d'injection. La dose était déposée au niveau de chaque ride radiaire, dans un plan sous dermique, à environ 5 mm de la ligne cutanéomuqueuse en direction centrifuge.

Les complications et effets indésirables de la toxine botulique étaient principalement le risque d'hématome du niveau des points d'injection, de sourire asymétrique et d'incontinence de fermeture de bouche. Ces complications étaient systématiquement recherchées au cours des consultations de suivi.

## 2.3 *Lipofilling*

Le lipofilling était réalisé sous anesthésie générale ou neuroleptanalgie en fonction des contre-indications anesthésiques des patients. Les zones de lipoaspiration étaient repérées avant la chirurgie, au niveau de la face interne des genoux. La lipoaspiration était réalisée avec une canule 14 Gauge et des seringues de 10 mL, à l'aide de 2 incisions millimétriques. Le volume final obtenu de graisse se situait entre 40 et 50 mL. La graisse obtenue était ensuite centrifugée (30 secondes à 2000 tours) dans des conditions stériles. À l'issue de la centrifugation, le contenu de la seringue était séparé

en trois phases : huileuse, adipocytaire et sanguine. Seule la partie intermédiaire où se trouvaient les adipocytes à greffer était conservée pour être par la suite réinjectée.

Les canules de réinjection utilisées étaient les canules sTrim afin de réaliser des réinjections de plus petit volume, technique appelée microColeman ou encore microlipofilling (Figure 5).



Figure 5 : Technique de prélèvement du tissu adipeux (20)

5a : Prélèvement avec vide créé manuellement dans la seringue

5b : Centrifugeuse

5c : Après centrifugation : phase huileuse, tissu adipeux et débris sanguins

5d : Seringue de tissu adipeux purifié prête à réinjection

Plusieurs points d'incision au trocart étaient réalisés en vue du lipofilling au niveau de la sphère péri-orale, du sillon naso génien, du sillon labiomentonnier, de la lèvre blanche supérieure et inférieure, de la lèvre rouge supérieure et inférieure, de la houppe du menton et au niveau malaire. A chaque point était injecté 1 à 2 cc de tissu adipeux autologue en fonction du patient et de l'atteinte cutanée.

Cette procédure a l'avantage de ne pas laisser de cicatrices au niveau des points d'injection.

Les complications du lipofilling étaient principalement :

- au niveau du site donneur : œdème, ecchymose, hématome ;
- au niveau du site injecté : hématome, sous ou surcorrection, nécrose graisseuse, embolie graisseuse.

Ces complications étaient systématiquement recherchées au cours des consultations de suivi.

Au terme du suivi, la patiente pouvait de nouveau suivre le protocole si elle le souhaitait.

#### *2.4 Consultations de suivi*

Le suivi des patients comprenait :

- Les mesures objectives : hauteur de la lèvre blanche, rouge supérieure et rouge inférieure, distance interincisive et interlabiale lors de l'ouverture buccale forcée. L'élasticité cutanée était ensuite relevée au cutomètre ;
- Les mesures subjectives : ressenti fonctionnel et esthétique de la fibrose péri-orale dans la vie quotidienne selon une échelle EVA, 0 représentant une personne non gênée, 10 représentant une personne très gênée ;
- La recherche des complications post opératoires ;
- La prise de photographies, bouche fermée de face avec et sans flash, bouche ouverte de face et bouche fermée de profil.

Au total, 4 consultations étaient réalisées au cours du protocole (Figure 6).

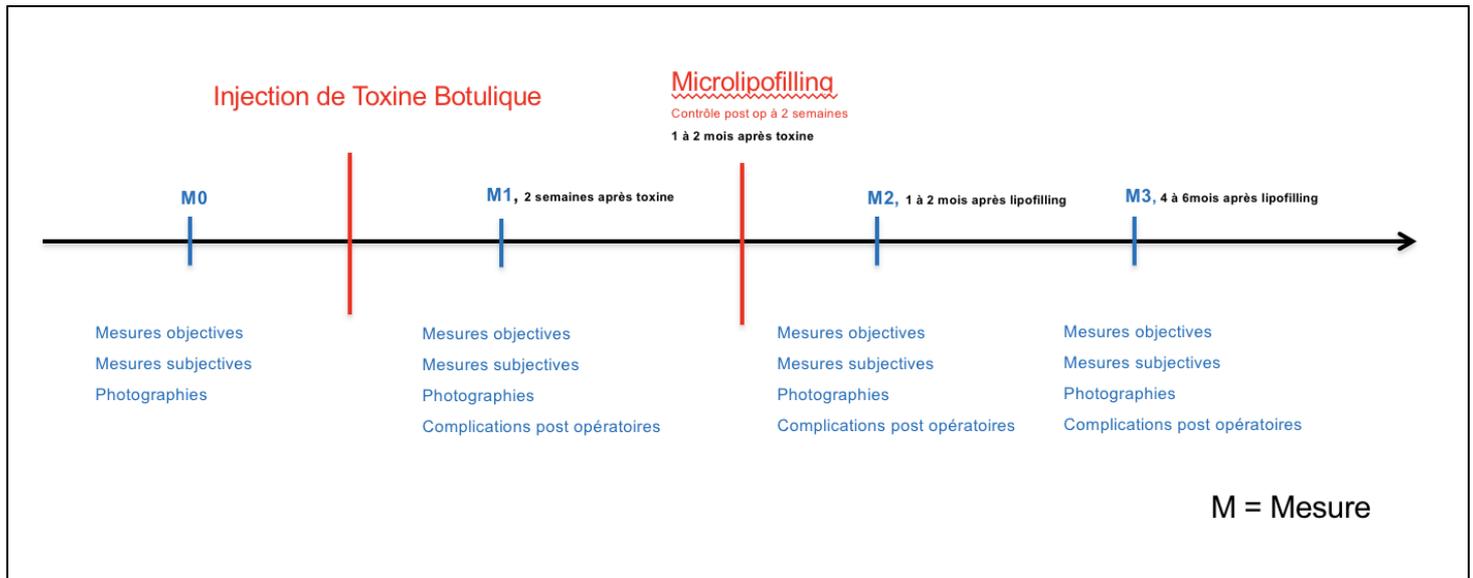


Figure 6 : Protocole de suivi

## 2.5 Le cutomètre

L'appareil utilisé pour mesurer l'élasticité cutanée était le Cutomètre® MPA 580 dual fabriqué par MONADERM (Figure 7).



Figure 7 : Cutomètre

Le Cutomètre® est destiné à mesurer l'élasticité de la couche externe de la peau en appliquant une pression négative (aspiration) qui déforme la peau. Le principe de la mesure est basé sur la méthode de succion (cf. Annexes).

Les mesures étaient prises au niveau de 6 points précis autour de la bouche, 3 au niveau de la lèvre blanche supérieure : à droite, médian au niveau du philtrum et à gauche. 3 mesures étaient réalisées au niveau de la lèvre blanche inférieure, de manière symétrique. Nous réalisons ensuite la moyenne des 6 valeurs pour avoir une valeur globale pour la sphère péri-orale (Figure 8).

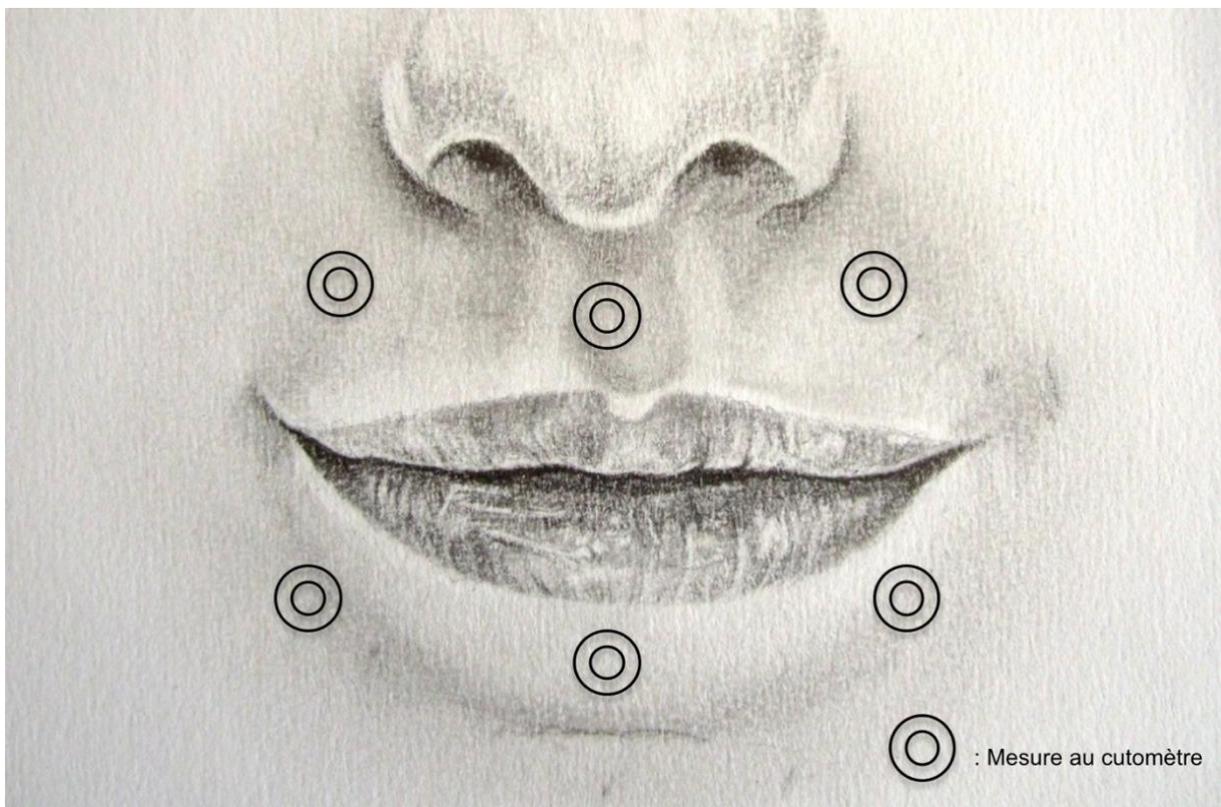


Figure 8 : Mesures au cutomètre

Au cours de la mesure optique, les paramètres R0, R2, R5 et R7 sont obtenus à partir du cutomètre (Figure 9).

R0 (=Uf) représente le comportement passif de la peau pour forcer, en mm.

R2 ( $=U_a/U_f$ ) représente la portion entre l'amplitude maximale et la faculté de la peau à retourner dans sa position d'origine, en %. Plus la valeur est proche de 1, plus la peau est élastique.

R5 ( $=U_r/U_e$ ) représente la partie élastique de la phase de succion par rapport à la partie élastique de la phase de relâchement.

R7 ( $=U_r/U_f$ ) représente la portion de la récupération élastique comparée à la courbe complète, en %, plus la valeur est proche de 1 (100%), plus la courbe est élastique.

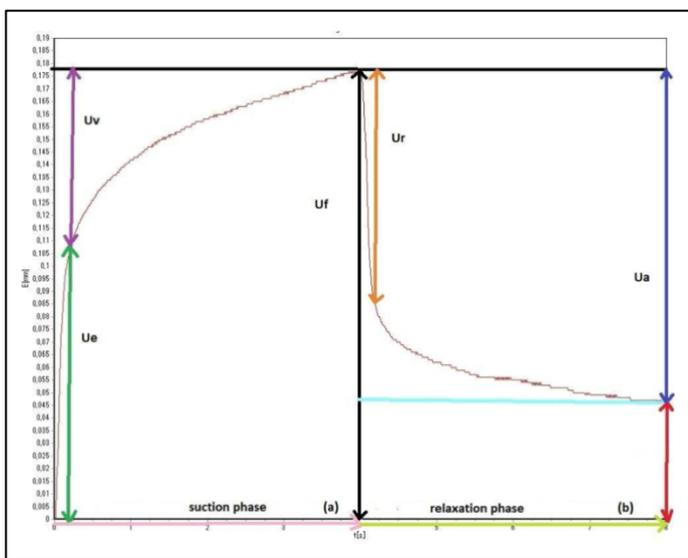


Figure 9 : Paramètres R

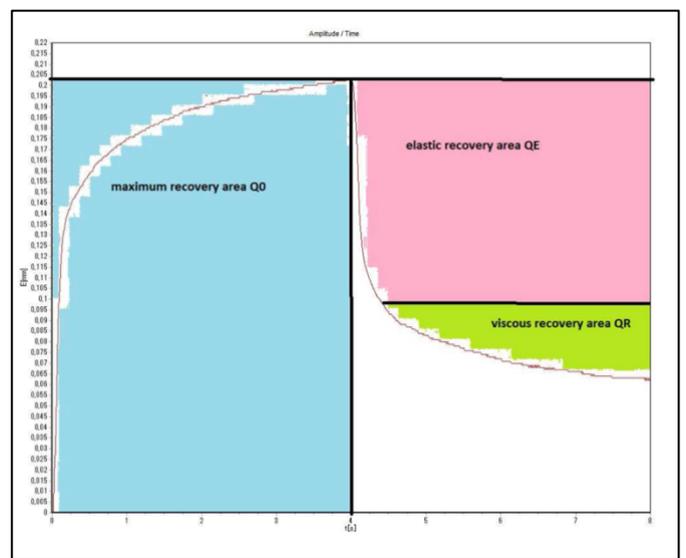


Figure 10 : Paramètres Q

Les paramètres-Q sont par la suite développés à partir de la courbe obtenue (Figure 10) :

- Q0 est l'aire sous le point le plus haut de la courbe (R0) et c'est l'aire maximale si le matériau est 100% élastique.
- QE est l'aire de récupération élastique de la zone de peau.
- QR est l'aire de récupération visqueuse de la peau. Cette aire, selon les études du Dr Qu, est similaire pour chaque personne et indépendante de l'âge (21).

Les résultats attendus dans une étude pour un traitement augmentant l'élasticité sont :

- Q0 diminue, car la peau est plus ferme ;
- Q1 augmente et influence Q3 dans le même sens ;
- Q2 est stable.

Sachant que :  $Q1 = (QE + QR) / Q0$  ;  $Q2 = QE / Q0$  ;  $Q3 = QR / Q0$

Nous nous sommes attachés au cours de notre étude à décrire les résultats concernant Q0, Q1 et Q3.

## 2.6 Objectifs

Au cours de cette étude, notre objectif principal était de déterminer l'impact objectif, mesuré à l'aide du cutomètre, de la toxine botulique et du lipofilling dans le traitement des manifestations péri-orales de la Sclérodermie Systémique.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'impact sur l'ouverture de bouche mesuré par la distance interlabiale, le ressenti fonctionnel et esthétique selon le score EVA.

## 2.7 Analyse statistique

Les données qualitatives étaient présentées en effectif et en pourcentage. Les données quantitatives étaient exprimées par la moyenne et l'écart-type. La normalité des paramètres quantitatives était vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

L'évolution des paramètres étudiés (mesures au cutomètre, distance interlabiale, EVA fonctionnelle, EVA esthétique) était analysée par le test du Student apparié, par le test du Wilcoxon apparié ou par une analyse de la variance en mesures répétées.

Le seuil de significativité retenu était fixé à 5%. L'analyse statistique était réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

### **3 Résultats :**

#### *3.1 Caractéristiques des patientes*

Dans notre étude, 14 patientes ont été incluses. L'âge moyen était de 50,79 +/- 7,96 ans.

La dose moyenne de Toxine botulique injectée au cours du premier temps était de 13,98 +/- 6,22 cc, principalement au niveau des muscles orbiculaires des lèvres.

La dose moyenne d'injection de tissu adipeux au niveau de la face au cours du deuxième temps était de 17,64 +/- 4,68 cc. Toutes ont bénéficié de cette chirurgie sous anesthésie générale, sauf une, sous neuroleptanalgie.

La durée moyenne entre l'injection de toxine botulique et le lipofilling était de 64,9 jours.

Deux patientes ont réitéré le protocole, celles-ci ont été incluses dans l'analyse statistique comme s'il s'agissait de nouvelles patientes.

Nous avons recueilli une plainte concernant un défaut de continence labiale, transitoire en 2 à 3 semaines, dans les suites de l'injection de toxine botulique.

Concernant le lipofilling, les suites opératoires étaient marquées par des ecchymoses au niveau des points de lipoaspiration, un œdème de la face résolutif en 7 jours.

Aucun effet indésirable ni complication grave n'est survenu dans les suites de l'injection de toxine botulique ou du lipofilling.

### 3.2 Apports de la toxine botulique – Mesure M0 vs M1

Les mesures ont été prises en moyenne 42,6 jours après le temps de toxine botulique.

Nous notons une tendance à l'augmentation de la distance interlabiale, de 2,3 mm en moyenne, après injection de toxine botulique. Cette différence n'était pas significative (41,3 +/- 4,7 mm vs 43,6 +/- 6,9 mm ;  $p=0,3126$ ).

Sur le plan fonctionnel, il n'existait pas de différence significative du score EVA après injection de toxine botulique (6,1 +/- 2,0 vs 6,2 +/- 2,1 ;  $p=0,6916$ ).

Sur le plan esthétique, il n'existait pas de différence significative du score EVA après injection de toxine botulique (7,4 +/- 1,7 vs 6,6 +/- 1,8 ;  $p=0,2838$ ) (Figure 11).



Figure 11 : Résultats cliniques  
11a, c : Photographie en début de protocole (M0)  
11b, d : Photographie après toxine botulique (M1)

Les mesures au cutomètre ne montraient pas d'amélioration de l'élasticité cutanée après injection de toxine botulique. La valeur Q0 n'était pas diminuée de manière significative après l'injection de toxine botulique (149,0 +/- 112,4 vs 122,6 +/- 101,1 ; p=0,2412). Il n'existait pas de différence significative entre les valeurs Q1 et Q3 après injection de toxine botulique (Q1 : 0,6 +/- 0,1 vs 0,6 +/- 0,1 ; p=0,9410 / Q3 : 0,3 +/- 0,2 vs 0,2 +/- 0,1 ; p=0,1726) (Tableau 1).

	M0	M1	p
Distance interlabiale (mm)	41,3 +/- 4,7	43,6 +/- 6,9	p=0,3126
EVA fonctionnelle	6,1 +/- 2,0	6,2 +/- 2,1	p=0,6916
EVA esthétique	7,4 +/- 1,7	6,6 +/- 1,8	p=0,2838
Q0	149,0 +/- 112,4	122,6 +/- 101,1	p=0,2412
Q1	0,6 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1	p=0,9410
Q3	0,3 +/- 0,2	0,2 +/- 0,1	p=0,1726

Tableau 1 : Apport de la toxine botulique

### 3.3 Apports des deux thérapies combinées – Mesure M0 vs M2

Les mesures ont été prises en moyenne 145 jours après le temps de toxine botulique et 73 jours après le temps de lipofilling.

La distance interlabiale était augmentée de 4,7 mm en moyenne après toxine botulique et lipofilling. Cette différence était statistiquement significative (41,3 +/- 4,7 mm vs 46,0 +/- 6,9 ; p=0,0404).

Sur le plan fonctionnel, il existait une diminution significative du score EVA après toxine botulique et lipofilling (6,1 +/- 2,0 vs 4,4 +/- 2,2 ; p=0,0152).

Sur le plan esthétique, il existait également une diminution significative du score EVA après toxine botulique et lipofilling (7,4 +/- 1,7 vs 5,3 +/- 2,0 ; p=0,0062).

Les mesures au cutomètre montraient une diminution significative de la valeur Q0, en faveur d'une amélioration de l'élasticité cutanée après toxine botulique et lipofilling (149,0 +/- 112,4 vs 109,1 +/- 58,8 ; p=0,0049).

Il n'existait pas de différence significative entre les valeurs Q1 et Q3 après injection de toxine botulique et lipofilling (Q1 : 0,6 +/- 0,1 vs 0,6 +/- 0,1 ; p=0,4246 / Q3 : 0,3 +/- 0,2 vs 0,2 +/- 0,1 ; p=0,1312) (Tableau 2).

	M0	M2	p
Distance interlabiale (mm)	41,3 +/- 4,7	46,0 +/- 6,9 *	p=0,0404
EVA fonctionnelle	6,1 +/- 2,0	4,4 +/- 2,2 *	p=0,0152
EVA esthétique	7,4 +/- 1,7	5,3 +/- 2,0 *	p=0,0062
Q0	149,0 +/- 112,4	109,1 +/- 58,8 **	p=0,0049
Q1	0,6 +/- 0,1	0,6 +/- 0,1	p=0,4246
Q3	0,3 +/- 0,2	0,2 +/- 0,1	p=0,1312

\* : p<0,05  
 \*\* : p<0,005

Tableau 2 : Apport combine lipofilling – toxine botulique

### 3.4 Apports du lipofilling – mesure M0 vs M3

Les mesures en fin de suivi ont été prises en moyenne 5,5 mois après le temps de lipofilling, au-delà de la fourchette d'activité de la toxine botulique.

Nous notons une tendance à l'augmentation de la distance interlabiale, de 4,1 mm en moyenne, après lipofilling. Cette différence n'était pas significative (41,3 +/- 4,7 mm vs 45,4 +/- 4,8 mm ; p=0,0786).

Au niveau fonctionnel, il existait une diminution significative du score EVA après lipofilling (6,1 +/- 2,0 vs 3,5 +/- 1,9 ; p=0,014).

Au niveau esthétique, il existait une diminution significative du score EVA après lipofilling (7,4 +/- 1,7 vs 5,2 +/- 2,1 ; p=0,0059) (Figure 12).



Figure 12 : Résultats cliniques  
12a, c, e : Photographies en début de protocole (M0)  
12b, d, f : Photographies en fin de protocole (M3)

Les mesures au cutomètre montraient une diminution significative de la valeur Q0, en faveur d'une amélioration de l'élasticité cutanée après lipofilling (149,0 +/- 112,4 vs 82,0 +/- 28,5 ; p=0,0046). Cependant, nous avons retrouvé une diminution significative paradoxale du paramètre Q3, en faveur ici d'une altération de l'élasticité cutanée (0,3 +/- 0,2 vs 0,2 +/- 0,1 ; p=0,0024).

Il n'existait pas de différence significative des valeurs Q1 après lipofilling (0,6 +/- 0,1 vs 0,7 +/- 0,1 ; p=0,2923). (Tableau 3).

	M0	M3	p
Distance interlabiale (mm)	41,3 +/- 4,7	45,4 +/- 4,8	p=0,0786
EVA fonctionnelle	6,1 +/- 2,0	3,5 +/- 1,9 *	p=0,014
EVA esthétique	7,4 +/- 1,7	5,2 +/- 2,1 *	p=0,0059
Q0	149,0 +/- 112,4	82,0 +/- 28,5 **	p=0,0046
Q1	0,6 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	p=0,2923
Q3	0,3 +/- 0,2	0,2 +/- 0,1 **	p=0,0024

\* : p<0,05  
 \*\* : p<0,005

Tableau 3 : Apport du lipofilling

### 3.5 Comparaison lipofilling et toxine botulique – Mesure M1 vs M3

Nous notons une tendance à l'augmentation de la distance interlabiale, de 1,8 mm en moyenne, après lipofilling par rapport aux données après toxine botulique. Cette différence n'était pas significative (43,6 +/- 6,9 vs 45,4 +/- 4,8 ; p=0,4310).

Sur le plan fonctionnel, nous retrouvons une diminution significative du score EVA après lipofilling par rapport aux données après toxine botulique (6,2 +/- 2,1 vs 3,5 +/- 1,9 ; p=0,01).

Sur le plan esthétique, nous retrouvons une tendance à la diminution du score EVA

après lipofilling par rapport aux données après toxine botulique. Ce résultat n'était pas significatif (6,6 +/- 1,8 vs 5,2 +/- 2,1 ; p=0,0756).

Les mesures au cutomètre montraient une diminution significative de la valeur Q0, en faveur d'une amélioration de l'élasticité cutanée après lipofilling (122,6 +/- 101,1 vs 82,0 +/- 28,5 ; p=0,0266).

Il n'existait pas de différence significative des valeurs Q1 et Q3 après lipofilling par rapport aux données après toxine botulique (Q1 : 0,6 +/- 0,1 vs 0,7 +/- 0,1 ; p=0,3263 / Q3 : 0,2 +/- 0,1 vs 0,2 +/- 0,1 ; p=0,0634) (Tableau 4).

	M1	M3	p
Distance interlabiale (mm)	43,6 +/- 6,9	45,4 +/- 4,8	p=0,4310
EVA fonctionnelle	6,2 +/- 2,1	3,5 +/- 1,9 *	p=0,01
EVA esthétique	6,6 +/- 1,8	5,2 +/- 2,1	p=0,0756
Q0	122,6 +/- 101,1	82,0 +/- 28,5 *	p=0,0266
Q1	0,6 +/- 0,1	0,7 +/- 0,1	p=0,3263
Q3	0,2 +/- 0,1	0,2 +/- 0,1	p=0,0634

\* : p<0,05

Tableau 4 : Comparaison lipofilling seul – toxine botulique seule

#### **4 Discussion :**

Au cours de notre étude, la toxine botulique semble apporter une amélioration au niveau des résultats subjectifs, avec une tendance à l'amélioration, non significative, des scores EVA fonctionnel et esthétique. D'un point de vue objectif, nous ne pouvons lui attribuer d'impact sur l'amélioration de la distance interlabiale ni sur l'amélioration de l'élasticité cutanée mesurée au cutomètre.

Par ailleurs, l'injection de toxine botulique semble avoir potentialisé les résultats de l'ouverture buccale après lipofilling. En effet, la distance interlabiale est augmentée de manière significative, de 4,7 mm en moyenne, lorsque les deux traitements, toxine botulique et lipofilling, sont actifs.

De nos jours, la toxine botulique est utilisée de manière quotidienne dans le traitement des spasticités musculaires, hyperhydrose, dystonie cervicale ou encore pour diminuer les rides faciales en médecine esthétique (22). Son effet, transitoire, dépasse rarement les 6 mois après injection.

L'apport de la toxine botulinique, au niveau des mains de patients atteints de ScS, est plus débattu au sein de la littérature. Serri et al. montrent, chez les patients présentant un syndrome de Raynaud dans le cadre d'une sclérodémie systémique une amélioration fonctionnelle significative. En effet, 3 semaines après l'injection périsvasculaire de toxine botulique de type A, le Quick-DASH (cf. Annexes) est amélioré de manière significative, de même que la pression partielle en Oxygène au niveau des pulpes digitales et du score EVA. Un des mécanismes d'action possible serait une inhibition de la libération d'Acétylcholine au niveau pré synaptique par son action sur la protéine SNAP-25 issue du complexe SNARE.

La BTX A serait à l'origine d'une diminution du tonus des fibres musculaires lisses de

la paroi vasculaire et d'une moindre capacité de vasoconstriction. Son action équivaldrait donc à une sympathectomie chirurgicale.

En améliorant l'oxygénation des tissus, nous pouvons tout à fait supposer que la toxine botulique pourrait améliorer la prise de greffe au décours du lipofilling facial.

D'autres études sont plus réservées sur l'efficacité de la toxine botulique, notamment un essai clinique randomisé en double aveugle mené par Bello et al. Cette étude montre, chez les patients ayant une maladie de Raynaud, l'absence d'amélioration du flux sanguin chez les patients traités par toxine botulique par rapport aux patients traités par placebo. Néanmoins, cette donnée est à contraster avec une amélioration des scores cliniques et notamment du QuickDASH, mais de manière non significative (23).

En ce qui concerne la toxine botulique, nous avons arbitrairement choisi le dosage de 2,5 unités de toxine botulinique de type A par point d'injection, en accord avec les données de la littérature préexistante (18). Cependant, il serait intéressant d'étudier plus précisément, la posologie minimale efficace.

Au terme de notre suivi, nous retrouvons après lipofilling une amélioration des scores subjectifs EVA fonctionnelle et esthétique.

On note également une tendance à l'augmentation de l'ouverture buccale, de manière non significative. Le gain moyen, de 4,09 mm en fin de protocole, est comparable aux données de la littérature (12). Ce résultat non significatif peut être expliqué par une variabilité importante entre les patientes mais aussi par la fin d'activité de la toxine botulique. Rappelons que les résultats sur l'amélioration de la distance interlabiale étaient significatifs après toxine botulique et lipofilling.

Nous ne pouvons conclure quant à l'impact du lipofilling sur l'élasticité cutanée mesurée au cutomètre :

- D'une part, le paramètre Q0 est diminué de manière significative sur les mesures après toxine botulique et lipofilling, après lipofilling au terme du suivi mais également sur les mesures comparant l'impact du lipofilling par rapport aux mesures après toxine botulique. Celui-ci est censé diminuer lorsqu'un traitement améliore l'élasticité cutanée car la peau gagne en fermeté. La diminution de ce paramètre, progressive tout au long du suivi, est donc en faveur d'une amélioration de l'élasticité cutanée suite au lipofilling. Ces données sont toutefois à pondérer avec les résultats obtenus sur les paramètres Q1 et Q3.

- Ensuite, Il n'a pas été trouvé de différence significative au niveau du paramètre Q1 après les différentes mesures réalisées, même si la cinétique est ici respectée étant donné que la mesure après lipofilling au terme du suivi a augmenté.

- D'autre part, le paramètre Q3, censé augmenter lorsqu'un traitement améliore l'élasticité cutanée, est diminué de manière significative après lipofilling, au terme du suivi.

L'intérêt thérapeutique du lipofilling dans la ScS est de plus en plus admise au sein de la littérature. La série de Dei Papa et al. retrouve une amélioration significative, de 2,63 mm en moyenne, de l'ouverture de bouche chez 20 patients atteints de sclérodémie, à 3 mois de l'injection de graisse selon Coleman (24).

Par ailleurs, une étude portant sur les résultats à 1 an de l'injection de FVS autologue au niveau de mains de patientes atteintes de sclérodémie montre des résultats significatifs sur l'amélioration des scores fonctionnels et de la qualité de vie. Certaines améliorations, non significatives à 6 mois de suivi, le deviennent à 1 an, suggérant un

effet progressif et continu de la thérapie cellulaire sur la fibrose cutanée (25).

La principale limite de notre étude est donc la durée de suivi relativement courte, ce qui peut expliquer nos résultats non significatifs à 6 mois. L'effet de la FVS est probablement sous-évalué dans notre étude, suggérant de continuer à suivre les patientes à 1 et 2 ans. Notre étude est également limitée par le faible nombre de patients au sein de l'échantillon.

De plus, la gravité de l'atteinte cutanée est assez hétérogène entre les patientes. Réaliser plusieurs sous-groupes homogènes de patientes en fonction de l'atteinte cutanée pourrait être intéressant afin de rechercher une population cible pour laquelle le traitement chirurgical serait le plus efficace.

Une étude prouve désormais que les cellules mésenchymateuses stromales ou cellules souches mésenchymateuses dérivées de la FVS, issues de la graisse abdominale sont identiques sur le plan phénotypique entre des donneurs sains et des donneurs atteints de sclérodémie. De même, les capacités de différenciation sont identiques, confirmant la faisabilité et l'intérêt du lipofilling chez ces patientes (26).

D'un point de vue histopathologique, le Tissu Adipeux Blanc sous Dermique (TABD) est détruit au cours de la sclérodémie (27). Le TABD est localisé au niveau des unités pilosébacées appelées cônes dermiques (28). Celui-ci est riche en progéniteurs cellulaires qui se différencient en adipocytes ou en fibroblastes au niveau du derme réticulaire. Cette différenciation est régulée par une voie appelée PPAR $\gamma$  (29). De récentes études sur l'animal ont montré que l'activation de la voie PPAR $\gamma$  chez une population de souris induit une adipogénèse avec expansion du tissu adipeux sous dermique au détriment de la fibrose cutanée (30).

Chez un sujet sain non sclérodermique, les cellules stromales du TABD expriment des cytokines anti-fibrotiques telles que l'adiponectine. La perte progressive des cellules stromales du TABD dans la ScS aggrave l'installation de la fibrose (31). L'élasticité cutanée est altérée par la différenciation d'adipocytes en myofibroblastes (32).

Ainsi, nous pouvons tout à fait supposer que les cellules apportées au décours du lipofilling participent à l'amélioration de l'élasticité cutanée en renouvelant les cellules du TABD, et non à son altération par la différenciation en myofibroblastes, dans la mesure où les cellules souches mésenchymateuses apportées ont les mêmes capacités de différenciation que chez les sujets sains.

Les cellules souches ont été découvertes pour la première fois par Alexander Friedenstein dans les années 1960, en isolant des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse (33). De facto, chaque organe et chaque tissu dispose d'un pool de cellules progénitrices capables de proliférer et de se différencier, assurant ainsi le maintien et la régénération tissulaire ou homéostasie tissulaire (27,34). Certaines sources de cellules souches adultes sont plus importantes que d'autres : c'est le cas de la moelle osseuse pour les cellules souches hématopoïétiques et du tissu adipeux pour les cellules souches mésenchymateuses.

Des propriétés immunosuppressives, intéressant à la fois les cellules de l'immunité innée et acquise, ont été découvertes chez les CSM, par le biais d'une inhibition de la prolifération et de la différenciation des cellules immunitaires, et la stimulation de la tolérance immunitaire par la différenciation de cellules régulatrices (35). Ces propriétés d'immunomodulation, encore peu connues, sont très intéressantes pour le traitement de maladies immunes, comme c'est le cas de l'action locale du lipofilling dans la ScS par exemple, ou alors pour les greffes allogéniques.

Les propriétés trophiques du tissu adipeux sont principalement dues à la FVS (36).

Les cellules souches issues de la FVS sont capables de se différencier en cellules matures de lignées différentes (37,38). De plus, les cellules précurseurs hématopoïétiques et endothéliales sont capables d'assurer la croissance vasculaire ou la réparation vasculaire par la sécrétion de facteurs de croissance et cytokines impliqués dans la néovascularisation et la cicatrisation et peuvent également limiter les dommages tissulaires par la sécrétion de facteurs antiapoptotiques et anti-inflammatoires (31,32,37).

Une étude chez l'animal menée par Chia et al. confirme l'importance des progéniteurs issus du tissu adipeux sous dermique dans l'évolution fibrotique. Les investigateurs ont isolé une population de cellules souches antigène 1 positive (SCA1+) au sein du tissu adipeux sous dermique chez des souris et ont montré que leur quantité diminuait avec la fibrose cutanée. La fonte du TABD était corrélée à l'augmentation de l'épaisseur du derme et à l'accumulation de SCA1+ myofibroblastes.

La survie des cellules souches du tissu adipeux au sein de la peau fibrotique est assurée par les cellules dendritiques CD11b+ via la stimulation du récepteur lymphotoxine- $\beta$ . Lorsque les souris avec fibrose cutanée avaient une injection intradermique de cellules souches dérivées du tissu adipeux associée à la stimulation du récepteur de la lymphotoxine- $\beta$ , les cellules injectées montraient une prise de greffe améliorée et une meilleure survie. De plus, la fibrose cutanée était améliorée (4).

Par ailleurs, on peut tout à fait penser que ce mécanisme de transformation du tissu adipeux en fibrose cutanée peut se produire de manière identique au sein des cellules du foie ou encore du poumon (32), montrant tout l'intérêt de la thérapie cellulaire et de la recherche dans la prise en charge de la fibrose cutanée liée à la ScS.

Les potentialités de l'utilisation de cellules progénitrices multipotentes issues du tissu adipeux ne sont qu'au stade initial de leur découverte et leur champ d'application ne cesse de croître en pathologie humaine.

A l'avenir, la médecine régénérative apportera sans aucun doute de nouvelles thérapeutiques dans le traitement de la fibrose cutanée, en interrompant la différenciation des cellules souches dérivées du tissu adipeux en myofibroblastes, ou encore en améliorant la survie des cellules stromales exprimant des cytokines essentielles telles que l'adiponectine.

## 5 Conclusion :

Les résultats de deux thérapies peu invasives, toxine botulique et lipofilling, dans la prise en charge de la fibrose cutanée péri-orale dans les suites d'une ScS sont présentés au cours de notre étude.

La toxine botulique semble apporter une amélioration sur le ressenti fonctionnel et esthétique d'un point de vue subjectif au niveau des scores EVA, sans toutefois obtenir de résultats statistiquement significatifs. Néanmoins, elle semble potentialiser l'effet du lipofilling dans la mesure où les résultats sur l'amélioration de l'ouverture buccale sont significatifs uniquement lorsque ces deux thérapies sont actives. De plus, l'injection de toxine botulique pourrait être un préliminaire intéressant au lipofilling, en améliorant la prise de la greffe autologue de tissu adipeux via une meilleure oxygénation des tissus, ce que nous n'avons pu confirmer au terme de notre étude. Enfin, nous ne pouvons attribuer d'impact de la toxine botulique sur l'élasticité cutanée mesurée au cutomètre.

Avec un recul de 6 mois post opératoires, le transfert autologue de tissu adipeux a un impact sur les résultats subjectifs avec une amélioration du ressenti fonctionnel et esthétique selon le score EVA, de manière statistiquement significative.

Le lipofilling a un impact sur les résultats objectifs au cutomètre, avec une diminution significative du paramètre Q0, en faveur d'une augmentation de l'élasticité cutanée. Toutefois, la présence de résultats discordants, avec notamment la diminution significative paradoxale du paramètre Q3, nous empêche de conclure.

La distance interlabiale est également améliorée après la procédure chirurgicale, de manière non significative.

Aucun évènement indésirable grave ou complication n'est à déplorer au cours de notre étude, faisant pencher la balance bénéfice-risque en faveur de la prise en charge de la fibrose péri-orale sur ScS par lipofilling.

Il serait intéressant d'augmenter le nombre de patients et la durée de suivi afin de contrôler la tenue du lipofilling et de mesurer les résultats objectifs à long terme.

## 6 Bibliographie :

1. Daumas A, Eraud J, Hautier A, Sabatier F, Magalon G, Granel B. [Interests and potentials of adipose tissue in scleroderma]. *Rev Med Interne*. 2013 Dec;34(12):763–9.
2. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2009 Jun;48 Suppl 3:iii14-18.
3. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988 Feb;15(2):202–5.
4. Chia JJ, Zhu T, Chyou S, Dasoveanu DC, Carballo C, Tian S, et al. Dendritic cells maintain dermal adipose-derived stromal cells in skin fibrosis. *J Clin Invest*. 2016 Nov 1;126(11):4331–45.
5. Gottschalk P, Vásquez R, López PD, Then J, Tineo C, Loyo E. Scleroderma in the Caribbean: characteristics in a Dominican case series. *Reumatol Clin*. 2014 Dec;10(6):373–9.
6. Vincent C, Agard C, Barbarot S, N'guyen J-M, Planchon B, Durant C, et al. [Orofacial manifestations of systemic sclerosis: A study of 30 consecutive patients]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2010 Jun;111(3):128–34.
7. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Apr;40(2):78–83.
8. Coleman SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Sep;118(3 Suppl):108S–120S.
9. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res*. 2007 May 11;100(9):1249–60.
10. Vermette M, Trottier V, Ménard V, Saint-Pierre L, Roy A, Fradette J. Production

of a new tissue-engineered adipose substitute from human adipose-derived stromal cells. *Biomaterials*. 2007 Jun;28(18):2850–60.

11. Mouthon L, Rannou F, Bérezné A, Pagnoux C, Arène J-P, Foïs E, et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: The Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12):1651–5.

12. Sautereau N, Daumas A, Truillet R, Jouve E, Magalon J, Veran J, et al. Efficacy of Autologous Microfat Graft on Facial Handicap in Systemic Sclerosis Patients. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Mar;4(3):e660.

13. Flavahan NA. A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Mar;11(3):146–58.

14. Stone AV, Koman LA, Callahan MF, Eckman DM, Smith BP, Plate JF, et al. The effect of botulinum neurotoxin-A on blood flow in rats: a potential mechanism for treatment of Raynaud phenomenon. *J Hand Surg*. 2012 Apr;37(4):795–802.

15. Fregene A, Ditmars D, Siddiqui A. Botulinum toxin type A: a treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg*. 2009 Mar;34(3):446–52.

16. Neumeister MW. Botulinum toxin type A in the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg*. 2010 Dec;35(12):2085–92.

17. Van Beek AL, Lim PK, Gear AJL, Pritzker MR. Management of vasospastic disorders with botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Jan;119(1):217–26.

18. Risoud M, Aljudaibi N, Duquennoy-Martinot V, Guerreschi P. Long-term sequelae treatment of peripheral facial paralysis with botulinum toxin type A: Repartition and kinetics of doses used. *Ann Chir Plast Esthet*. 2016 Feb;61(1):10–5.

19. Veres C. Toxine botulique. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-](http://www.em-Premium.com/doc-Distantuniv-)

Lille2frdatatraitescos50-24324 [Internet]. [cited 2018 Jan 11]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/8074>

20. Mojallal A, Boucher F, Breton P, Braye F. Tissu adipeux et ses applications en chirurgie plastique. 2011 Mar 18 [cited 2018 Apr 4]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/284139/resultatrecherche/4>

21. Qu D, Seehra GP. Improving the accuracy of skin elasticity measurement by using Q-parameters in Cutometer. *J Cosmet Sci*. 2016 Feb;67(1):37–44.

22. Small R. Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *Am Fam Physician*. 2014 Aug 1;90(3):168–75.

23. Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, Follmar K, Yenokyan G, Leatherman G, et al. The Therapeutic Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017 Aug;69(8):1661–9.

24. Del Papa N, Caviggioli F, Sambataro D, Zaccara E, Vinci V, Di Luca G, et al. Autologous fat grafting in the treatment of fibrotic perioral changes in patients with systemic sclerosis. *Cell Transplant*. 2015;24(1):63–72.

25. Daumas A, Magalon J, Jouve E, Truillet R, Casanova D, Giraudo L, et al. Long-term follow-up after autologous adipose-derived stromal vascular fraction injection into fingers in systemic sclerosis patients. *Curr Res Transl Med*. 2017 Mar;65(1):40–3.

26. Griffin M, Ryan CM, Pathan O, Abraham D, Denton CP, Butler PEM. Characteristics of human adipose derived stem cells in scleroderma in comparison to sex and age matched normal controls: implications for regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther*. 2017 Feb 7;8(1):23.

27. Marangoni RG, Lu TT. The roles of dermal white adipose tissue loss in scleroderma skin fibrosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Aug 10;

28. Kruglikov IL, Scherer PE. Dermal adipocytes and hair cycling: is spatial heterogeneity a characteristic feature of the dermal adipose tissue depot? *Exp Dermatol*. 2016 Apr;25(4):258–62.
29. Varga J, Marangoni RG. Systemic sclerosis in 2016: Dermal white adipose tissue implicated in SSc pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 Feb;13(2):71–2.
30. Wu M, Melichian DS, Chang E, Warner-Blankenship M, Ghosh AK, Varga J. Rosiglitazone abrogates bleomycin-induced scleroderma and blocks profibrotic responses through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Am J Pathol*. 2009 Feb;174(2):519–33.
31. Cipriani P, Di Benedetto P, Liakouli V, Del Papa B, Di Padova M, Di Ianni M, et al. Mesenchymal stem cells (MSCs) from scleroderma patients (SSc) preserve their immunomodulatory properties although senescent and normally induce T regulatory cells (Tregs) with a functional phenotype: implications for cellular-based therapy. *Clin Exp Immunol*. 2013 Aug;173(2):195–206.
32. El Agha E, Moiseenko A, Kheirollahi V, De Langhe S, Crnkovic S, Kwapiszewska G, et al. Two-Way Conversion between Lipogenic and Myogenic Fibroblastic Phenotypes Marks the Progression and Resolution of Lung Fibrosis. *Cell Stem Cell*. 2017 Apr 6;20(4):571.
33. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol*. 1976 Sep;4(5):267–74.
34. Miyahara Y, Nagaya N, Kataoka M, Yanagawa B, Tanaka K, Hao H, et al. Monolayered mesenchymal stem cells repair scarred myocardium after myocardial infarction. *Nat Med*. 2006 Apr;12(4):459–65.
35. Nauta AJ, Fibbe WE. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood*. 2007 Nov 15;110(10):3499–506.

36. Zuk PA. The adipose-derived stem cell: looking back and looking ahead. *Mol Biol Cell*. 2010 Jun 1;21(11):1783–7.
37. Ong WK, Sugii S. Adipose-derived stem cells: fatty potentials for therapy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Jun;45(6):1083–6.
38. Leto Barone AA, Khalifian S, Lee WPA, Brandacher G. Immunomodulatory effects of adipose-derived stem cells: fact or fiction? *BioMed Res Int*. 2013;2013:383685.

## 7 Annexes :

		Never	Rarely	Occasionally	Often	Always
1.	I have difficulties opening my mouth	0	1	2	3	4
2.	I have to avoid certain drinks (sparkling, alcohol, acidic)	0	1	2	3	4
3.	I have difficulties chewing	0	1	2	3	4
4.	My dentist has difficulties taking care of my teeth	0	1	2	3	4
5.	My dentition has become altered	0	1	2	3	4
6.	My lips are retracted and/or my cheeks are sunken	0	1	2	3	4
7.	My mouth is dry	0	1	2	3	4
8.	I must drink often	0	1	2	3	4
9.	My meals consist of what I can eat and not what I would like to eat	0	1	2	3	4
10.	I have difficulties speaking clearly	0	1	2	3	4
11.	The appearance of my face is modified	0	1	2	3	4
12.	I have trouble with the way my face looks	0	1	2	3	4

The MHISS contains 12 items with 5 levels of answers (total score range: 0–48). The first factor (5 items: items 1, 3, 4, 5, and 6) represents handicap induced by reduced mouth opening, the second (5 items: items 7, 8, 9, and 10) handicap induced by sicca syndrome, and the third (2 items: 11 and 12) aesthetic concerns.

### The Mouth Handicap in Systemic Sclerosis Scale (MHISS)




**Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille**

**Formulaire de consentement éclairé**

Je soussigné(e) :  
né(e) le :  
consent à l'intervention suivante :

- J'ai bien noté qu'il existe des risques de complications multiples et imprévisibles, qui sont liés soit à l'anesthésie, soit à la chirurgie, et plus particulièrement à l'intervention envisagée. De gravité variable, ces risques peuvent survenir soit pendant l'intervention, soit après celle-ci, dans les semaines qui suivront mon retour à domicile. Tout acte invasif comporte notamment un risque infectieux. Je vous autorise à prendre toutes les mesures nécessaires en cas de problème opératoire pour faire face aux complications importantes, y compris à un changement de procédure.
- Vous m'avez informé(e) en détail et de manière compréhensible de la procédure chirurgicale, des bénéfices attendus de cette intervention, de ses inconvénients et surtout de ses limites. Les explications que vous m'avez fournies ont été détaillées en des termes suffisamment clairs, et j'ai encore la possibilité de réfléchir pour me permettre de confirmer ou d'annuler ma décision jusqu'au moment même de l'intervention. D'ici là, je vous demande aujourd'hui de pratiquer cette intervention.
- J'autorise l'utilisation des photos prises avant, pendant ou après l'intervention pour des congrès scientifiques et/ou des publications, quel qu'en soit le support.

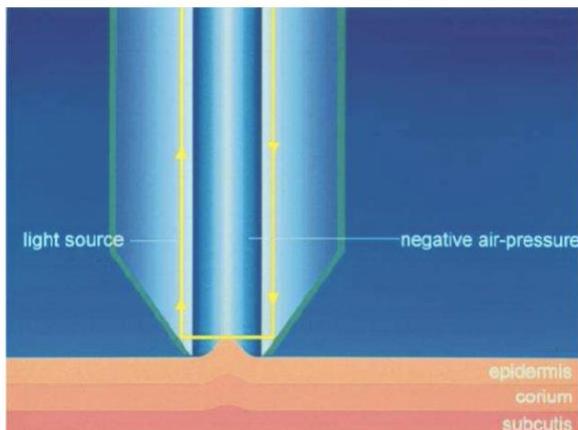
OUI
  NON

Date : \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

### Formulaire de consentement éclairé

## CT 1.2 – Le principe de mesure du Cutomètre®

Le Cutomètre® est destiné à mesurer l'élasticité de la couche externe de la peau en appliquant une pression négative (aspiration) qui déforme la peau. Le principe de la mesure est basé sur la méthode de succion. Une pression négative est créée dans l'appareil et la peau est aspirée dans la cupule de mesure de la sonde. Ensuite, après un temps défini, la peau est relâchée à l'intérieur de la sonde. La profondeur de pénétration est déterminée par un système de mesure optique sans contact. Ce système de mesure optique se compose d'une source de lumière et d'un récepteur de lumière. L'intensité de la lumière varie en fonction de la profondeur de pénétration de la peau. La résistance de la peau face à la pression négative (fermeté) et sa capacité à retourner dans sa position d'origine (élasticité) sont affichées sous forme de courbes (profondeur de pénétration en mm/unité de temps) en temps réel pendant la mesure.



Ce principe de mesure permet d'obtenir des informations sur l'élasticité et les propriétés mécaniques de la surface de la peau et permet de quantifier objectivement l'âge de la peau.

A partir de ces courbes, des paramètres de mesures intéressants peuvent-être calculés.

### Fonctionnement du cutomètre

	Aucune difficulté	Difficulté légère	Difficulté moyenne	Difficulté importante	Impossible
1. Dévisser un couvercle serré ou neuf.	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
2. Effectuer des tâches ménagères lourdes (nettoyage des sols ou des murs).	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
3. Porter des sacs de provisions ou une mallette.	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
4. Se laver le dos.	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
5. Couper la nourriture avec un couteau.	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
6. Activités de loisir nécessitant une certaine force ou avec des chocs au niveau de l'épaule du bras ou de la main. (bricolage, tennis, golf, etc..).	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
	<b>Pas du tout</b>	<b>Légèrement</b>	<b>Moyennement</b>	<b>Beaucoup</b>	<b>Extrêmement</b>
7. Pendant les 7 derniers jours, à quel point votre épaule, votre bras ou votre main vous a-t-elle gêné dans vos relations avec votre famille, vos amis ou vos voisins ? (entourez une seule réponse)?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
	<b>Pas du tout limité</b>	<b>Légèrement limité</b>	<b>Moyennement limité</b>	<b>Très limité</b>	<b>Incapable</b>
8. Avez-vous été limité dans votre travail ou une de vos activités quotidiennes habituelles en raison de problèmes à votre épaule, votre bras ou votre main?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
	<b>Aucune</b>	<b>Légère</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Importante</b>	<b>Extrême</b>
9. Douleur de l'épaule, du bras ou de la main.	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
10. Picotements ou fourmillements douloureux de l'épaule, du bras ou de la main.	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
	<b>Pas du tout perturbé</b>	<b>Un peu perturbé</b>	<b>Moyennement perturbé</b>	<b>Très perturbé</b>	<b>Tellement perturbé que je ne peux pas dormir</b>
11. Pendant les 7 derniers jours, votre sommeil a-t-il été perturbé par une douleur de votre épaule, de votre bras ou de votre main ? (entourez une seule réponse)?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5

### Quick-DASH

<b>Etes-vous capable de :</b>	<b>Sans aucune difficulté</b>	<b>Avec quelque difficulté</b>	<b>Avec beaucoup de difficulté</b>	<b>Incapable de le faire</b>
<b>Habillement, soins corporels</b>				
> vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
> vous laver les cheveux ?				
<b>Se lever</b>				
> vous lever d'une chaise ?				
> vous mettre au lit et vous lever du lit ?				
<b>Les repas</b>				
> couper votre viande ?				
> porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
> ouvrir une brique de lait ou de jus de fruit ?				
<b>La marche</b>				
> marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
> monter 5 marches ?				
<b>Hygiène</b>				
> vous laver et vous sécher entièrement ?				
> prendre un bain ?				
> vous asseoir et vous relever des toilettes ?				
<b>Attraper</b>				
> prendre un objet pesant 2,5 kg situé au-dessus de votre tête ?				
> vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?				
<b>Préhension</b>				
> ouvrir une porte de voiture ?				
> dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?				
> ouvrir et fermer un robinet ?				
<b>Autres activités</b>				
> faire vos courses ?				
> monter et descendre de voiture ?				
> faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?				

Score Health Assessment Questionnaire HA

**AUTEUR : Nom : DEVINCK**

**Prénom : Florent**

**Date de Soutenance : 25 Mai 2018**

**Titre de la Thèse : Apports de la toxine botulique et du lipofilling dans le traitement de la fibrose péri-orale chez les patients atteints de Sclérodemie Systémique**

**Thèse - Médecine - Lille 2018**

**Cadre de classement : Chirurgie Plastique**

**DES + spécialité : DES Chirurgie Générale / DESC Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique**

**Mots-clés : Lipofilling ; Sclérodemie ; Toxine botulique ; Cellules souches**

**Résumé :**

*Contexte* : La fibrose péri-orale au cours de la sclérodemie systémique (ScS) est une plainte fréquente. La littérature montre l'intérêt du lipofilling dans le traitement du handicap facial et de la toxine botulique dans la ScS avec atteinte digitale. L'objet de notre étude est de déterminer l'impact objectif et subjectif de ces thérapies dans le traitement de la fibrose péri-orale.

*Matériel et méthodes* : Nous avons réalisé une étude prospective. Les patientes bénéficiaient d'une injection de toxine botulique puis d'un lipofilling. Durant le suivi étaient recueillies les mesures objectives, élasticité cutanée relevée au cutomètre (Q0, Q1, Q3) et distance interlabiale (DIL), et des mesures subjectives fonctionnelles et esthétiques selon le score EVA.

*Résultats* : 14 patientes ont été incluses. La DIL était augmentée de manière significative, de 4,7 mm en moyenne, après injection de toxine botulique et lipofilling ( $p=0,0404$ ). Les mesures concernant l'impact de la toxine botulique seule et du lipofilling seul montraient une tendance à l'augmentation de la DIL, non significative. Les mesures au cutomètre montraient une diminution significative du paramètre Q0 après lipofilling, en faveur d'une amélioration de l'élasticité cutanée ( $p=0,0046$ ), non retrouvée sur les paramètres Q1 et Q3. On retrouvait une amélioration significative des scores EVA fonctionnelle et esthétique après lipofilling seul, au terme du suivi.

*Conclusion* : Une augmentation de la DIL est retrouvée après association de deux thérapies peu invasives, toxine botulique et lipofilling. Après lipofilling seul, l'augmentation de la DIL, non significative, est comparable aux données de la littérature. Nous ne pouvons conclure quant à l'impact du lipofilling sur l'amélioration de l'élasticité cutanée. Néanmoins, cette thérapie apparaît apporter un réel bénéfice dans le traitement du handicap facial.

**Composition du Jury :**

**Président : Madame le Professeur MARTINOT DUQUENNOY**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur MAGALON  
Monsieur le Professeur HACHULLA  
Monsieur le Professeur GUERRESCHI  
Madame le Docteur PASQUESOONE**