

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Analyse à long terme de l'efficacité du traitement de la fibrose péri-orale par transfert de graisse autologue dans le cadre de la sclérodermie systémique

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 2021 à 18 heures
au Pôle Formation

par Inès **BOURAHLA**

JURY

Président :

Madame le Professeur Véronique DUQUENNOY-MARTINOT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Éric HACHULLA

Madame le Docteur Louise PASQUESOONE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Pierre GUERRESCHI

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

EVA : Échelle visuelle analogique

ScS : Sclérodémie Systémique

TGF β : Transforming growth factor bêta

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

CTGF : Connective Tissue Growth Factor

ROS : Reactive Oxygen Species

HLA : Human Leukocyte Antigen

STAT- 4 : Signal Transducer and Activator of Transcription 4

IRF- 5 : Interferon Regulatory Factor 5

TABD : Tissu adipeux blanc dermique

AAN : Anticorps anti-nucléaire

ACR : American College of Rheumatology

EULAR : European League Against Rheumatism

HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire

PID : Pneumopathie infiltrative diffuse

Ac : Anticorps

BUT : Break Up Time

MHISS : Mouth Handicap in Systemic Sclerosis

HAQ : Health Assessment Questionnaire

BoFA : Burden of Face Affected

TAB : Tissu adipeux blanc

SMAS : Système Musculo-Aponévrotique Superficiel

FVS : Fraction vasculaire stromale

ADSCs : Adipose Derived Stem Cells

G : Gauges

PAL : Power-assisted liposuction

WAL : Water-assisted liposuction

UAL : Ultrasound-assisted liposuction

LAL : Laser-assisted liposuction

AVC : Accident vasculaire cérébral

LOB : Limitation de l'ouverture buccale

PRP : Plasma riche en plaquettes

FGF : Fibroblast Growth Factor

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

CAL : Cell-Assisted Lipotransfer

AH : Acide hyaluronique

BDDE : Butanediol Diglycidyl Ether

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	1
I. INTRODUCTION	2
A. SCLERODERMIE SYSTEMIQUE : GENERALITES	2
1. <i>Définition et épidémiologie</i>	2
2. <i>Historique</i>	2
3. <i>Physiopathologie et facteurs de risque</i>	3
4. <i>Analyse histologique</i>	6
5. <i>Diagnostic et critères de classification ACR-EULAR</i>	7
B. SCLERODERMIE SYSTEMIQUE ET ATTEINTE CUTANEE	10
1. <i>Principaux phénotypes</i>	10
2. <i>Évolution de l'atteinte cutanée</i>	11
3. <i>Modified Rodnan Skin score</i>	11
C. MANIFESTATIONS FACIALES ET PERI-ORALES LIEES A LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE	12
1. <i>Principaux signes cliniques</i>	13
2. <i>Évaluation du handicap lié à la sclérose faciale</i>	16
D. LIPOFILLING : GENERALITES ET TECHNIQUES CHIRURGICALES	17
1. <i>Généralités sur le tissu adipeux</i>	17
2. <i>Particularités du tissu adipeux au niveau de la face</i>	19
3. <i>Histoire de la greffe de tissu adipeux au niveau de la face</i>	22
4. <i>Théories de la greffe adipocytaire</i>	25
5. <i>Techniques chirurgicales</i>	26
6. <i>Applications du lipofilling en chirurgie plastique</i>	32
7. <i>Le lipofilling, plus qu'un simple produit de comblement</i>	34
E. LIPOFILLING ET SCLERODERMIE : ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES	35
F. OBJECTIF DU TRAVAIL	37
II. MATERIEL ET METHODES	38
A. TYPE D'ETUDE	38
B. POPULATION ETUDIEE	38
1. <i>Critères d'éligibilité</i> :	38
2. <i>Critères de non inclusion</i>	38
C. PROTOCOLE UTILISE	38

D.	RECUEIL DE DONNEES	41
E.	CRITERES DE JUGEMENT.....	42
1.	<i>Critères de jugement principaux</i>	42
2.	<i>Critères de jugement secondaires</i>	42
F.	ANALYSE STATISTIQUE.....	43
III.	RÉSULTATS	44
A.	DONNEES DEMOGRAPHIQUES.....	45
B.	DONNEES LIEES A LA SCLERODERMIE.....	45
C.	ANALYSE DE LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE.....	45
D.	ANALYSE DES RESULTATS POST-OPERATOIRES A LONG TERME	48
1.	<i>Analyse fonctionnelle</i>	48
2.	<i>Analyse esthétique</i>	49
3.	<i>Satisfaction des patients</i>	51
4.	<i>Comparaison aux résultats de l'étude de Devinck et al</i>	51
IV.	DISCUSSION	54
A.	ANALYSE DES RESULTATS	54
B.	LIMITES DE L'ETUDE.....	55
C.	ANALYSE DE LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE.....	56
1.	<i>Site donneur</i>	56
2.	<i>Préparation du site donneur</i>	57
3.	<i>Prélèvement et impact de la centrifugation</i>	59
4.	<i>Temps de réinjection</i>	60
D.	ALTERNATIVES AU LIPOFILLING	61
1.	<i>Plasma riche en plaquettes (PRP)</i>	61
2.	<i>Thérapie cellulaire et ADSCs</i>	64
3.	<i>FVS et Nanofat</i>	66
4.	<i>Acide hyaluronique</i>	68
	CONCLUSION	72
	BIBLIOGRAPHIE	73
	ANNEXES	87

RÉSUMÉ

Contexte : L'atteinte péri-orale liée à la sclérodermie est à l'origine d'une gêne importante, esthétique et fonctionnelle. Ces dernières années, le transfert de graisse autologue ou lipofilling apparaît comme un traitement efficace pour lutter contre la fibrose péri-orale installée. Cependant, l'imprédictibilité de la survie à long terme du greffon graisseux reste la principale difficulté.

Objectif : L'objectif de cette étude est d'évaluer les résultats fonctionnels et esthétiques à long terme du traitement de la fibrose péri-orale par lipofilling chez les patients sclérodermiques.

Matériels et Méthodes : une étude rétrospective, monocentrique a été réalisée au CHU de Lille, de janvier 2015 à janvier 2020. Les mesures objectives suivantes étaient recueillies en pré-opératoire et à 7 mois post-opératoire ou plus tardivement : distances inter-labiale et inter-incisive, hauteurs de lèvres (blanche, rouge supérieure et rouge inférieure) ainsi que les mesures subjectives suivantes : sensation de limitation de l'ouverture buccale, évaluation de la gêne esthétique et fonctionnelle par le patient selon score EVA.

Résultats : 13 patients ont été inclus pour 17 protocoles de lipofilling avec un âge moyen de 54.9 ans \pm 9.2. La quantité moyenne de lipofilling par protocole était de 19.2 cc \pm 4.2 et le temps de suivi post-opératoire moyen de 33.9 mois \pm 17.7. Notre étude retrouve une amélioration fonctionnelle à long terme, avec une diminution non significative de la sensation de limitation d'ouverture buccale (-11,8% $p=0,3699$) et de l'EVA fonctionnelle (-1,1 point, $p=0,1448$), une augmentation significative de la distance inter-labiale (+ 4,7 mm, $p=0,0243$) et non significative de la distance inter-incisive (+0,6mm, $p=0,8025$). En revanche, nous ne retrouvons pas d'amélioration esthétique avec un effet trophique faible (+1,4mm pour la lèvre blanche $p=0,0619$, +0,3mm pour la lèvre rouge supérieure $p=0,3060$, +0,4mm pour la lèvre rouge inférieure $p=0,3509$) et une EVA esthétique stable.

Conclusion : L'utilisation du lipofilling pour le traitement de la fibrose péri-orale permet une amélioration fonctionnelle à long terme. L'amélioration esthétique reste quant à elle moindre avec un effet volumateur et trophique faible à distance. La répétition des protocoles ainsi que l'association à d'autres thérapeutiques, notamment cellulaires, pourraient permettre d'optimiser et pérenniser ces résultats.

I. INTRODUCTION

A. Sclérodermie systémique : Généralités

1. Définition et épidémiologie

La sclérodermie systémique (ScS), du grec σκλήρωσις *skleros* (dur) et δέρμα *derma* (peau), est une maladie auto-immune complexe, rare, appartenant au groupe des connectivites. Elle est définie par une atteinte généralisée du tissu conjonctif associée à une atteinte de la micro-vascularisation et à des anomalies de l'immunité innée et adaptative. Elle est caractérisée par des lésions de fibrose cutanée et/ou viscérales. L'atteinte vasculaire est initiale, le phénomène de Raynaud pouvant précéder de plusieurs années les autres manifestations de la maladie.

Il s'agit d'une pathologie touchant principalement la femme, avec un sex-ratio de 3 à 8 femmes pour 1 homme. Le pic de fréquence est estimé entre 45 et 64 ans [1,2]. Les formes infantiles sont rares et représentent moins de 5% de l'ensemble des ScS [2].

La prévalence exacte de cette affection reste mal connue en France, estimée entre 132 et 228 cas par million d'habitants adultes en fonction des études [3,4].

2. Historique

La sclérodermie fut décrite pour la première fois en 1753, par le Docteur Carlo Curzio, à l'hôpital royal de Naples. Ce premier cas a été décrit chez une jeune femme âgée de 17 ans, se plaignant d'une sclérose cutanée diffuse. Un traitement par phlébotomies et bains de vapeur a été instauré. Onze mois plus tard, la peau étant devenue plus souple, le terme scléro-œdème a été utilisé afin de décrire cette atteinte dont le rapport était publié à Paris, en 1755 [5].

Pour la première fois en 1836, Giovambattista Fantonetti, médecin milanais, utilisa le terme de sclérodémie afin de décrire les modifications cutanées observées chez l'un de ses patients présentant une peau avec aspect de cuir accompagnée d'une sclérodactylie.

Les changements vasospastiques triphasiques observés au niveau des mains ont été décrits pour la première fois en 1862 par Maurice Raynaud.

La description de la nature systémique de cette maladie a été introduite en 1945, par le Docteur Robert Goetz, qui a proposé que le nom sclérodémie soit abandonné et remplacé par celui de sclérose systémique progressive.

3. Physiopathologie et facteurs de risque

La physiopathologie de la ScS est complexe. Elle associe un dysfonctionnement des cellules endothéliales, des fibroblastes et du système immunitaire entraînant des lésions micro-vasculaires ainsi que des réactions inflammatoires et immunitaires dérégulées [6].

Le dysfonctionnement des cellules endothéliales suite à un stimulus environnemental semble être l'élément le plus précoce. L'activation des cellules endothéliales conduit :

- à l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales entraînant le recrutement de cellules inflammatoires et immunitaires, la production de cytokines pro-inflammatoires (dont l'interféron de type 1 et l'interleukine 6), de molécules pro-fibrosantes (Transforming Growth Factor beta TGF β , Platelet Derived Growth Factor PDGF), de facteurs de croissance et d'auto-anticorps,
- à une perturbation du contrôle du tonus, de la perméabilité vasculaire et de

l'action anti-thrombotique de l'endothélium avec un défaut de production de monoxyde d'azote et de prostacyclines vaso-dilatatrices,

- à la production de molécules pro-fibrosantes comme l'endothéline, qui possède également des propriétés vasoconstrictrices, et le CTGF (Connective Tissue Growth Factor), qui stimulent la prolifération des cellules musculaires lisses et la synthèse de composants de la matrice extracellulaire.

L'ensemble de ces stimuli conduit à une activation non contrôlée des fibroblastes qui se différencient en myofibroblastes et produisent de façon excessive matrice extracellulaire et molécules pro-fibrosantes, à l'origine de la fibrose caractéristique de la ScS.

Le TGF β est considéré comme le principal élément régulateur de ce processus de fibrose. On retrouve chez les patients sclérodermiques une activation permanente de la cascade du TGF β au niveau des fibroblastes.

Par ailleurs, fibroblastes et cellules endothéliales activés produisent des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) qui accélèrent le remodelage vasculaire, conduisant à une oblitération des petits vaisseaux. Ces phénomènes entrent en jeu dans les atteintes circulatoires périphériques (phénomène de Raynaud) mais également en cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

L'ensemble de ces mécanismes physiopathologiques sont schématisés *Figure 1*.

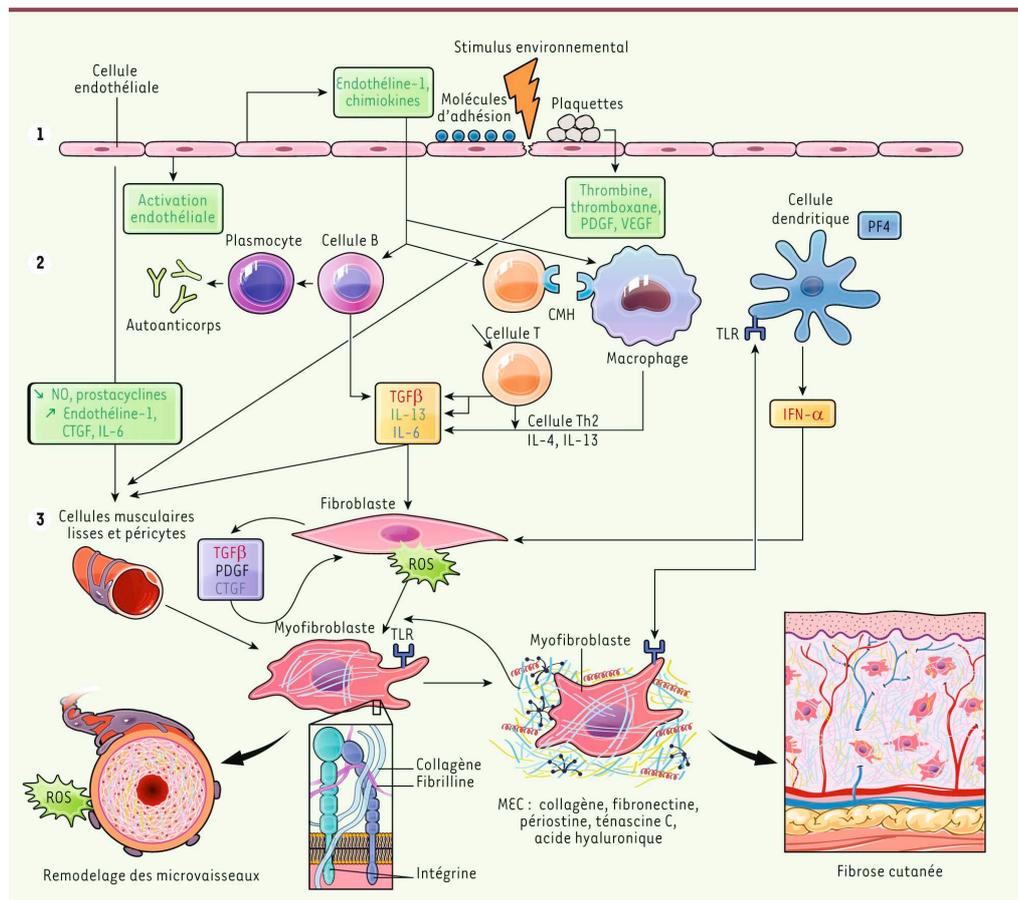


Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques de la sclérodémie systémique

L'origine de la ScS est multifactorielle, impliquant un terrain génétique prédisposé et des facteurs environnementaux.

La ScS n'est pas considérée comme une maladie génétique mais certaines études épidémiologiques ont montré l'existence d'une susceptibilité génétique avec un risque de récurrence augmenté pour les apparentés au premier degré (taux de récurrence de 1,6% versus 0,026% dans la population générale) [7].

La composante génétique est polygénique, associant :

- comme pour d'autres maladies auto-immunes, des polymorphismes des gènes Human Leucocyte Antigen (HLA) pouvant être protecteurs ou à l'origine d'une susceptibilité accrue au développement de la ScS,
- des variants génétiques impliqués dans les phénomènes immunologiques tels que

STAT4 et IRF5,

- des variants génétiques impliqués dans la synthèse de collagène et notamment la voie du TGF β [8].

L'exposition à certains facteurs environnementaux peut favoriser l'apparition de la ScS. Parmi les mieux documentés, l'exposition aux solvants organiques et à la silice, souvent dans le cadre professionnel, semblent pouvoir déclencher la pathologie. Pour la silice, une déclaration de maladie professionnelle Tableau 25 peut être effectuée [2,9].

4. Analyse histologique

L'analyse histologique d'un prélèvement cutané n'est pas indispensable afin de poser le diagnostic d'une sclérodermie mais peut apporter des arguments positifs en cas de doute.

Au stade initial, les anomalies histologiques sont localisées au niveau du derme profond et de l'hypoderme. On y retrouve un infiltrat inflammatoire péri-vasculaire et péri-nerveux de cellules mononucléées, ainsi qu'une désorganisation des fibres de collagène dont le nombre et l'épaisseur augmentent.

Les anomalies histologiques s'étendent ensuite au derme superficiel et à l'épiderme. Les faisceaux de collagène envahissent l'ensemble du derme et l'infiltrat inflammatoire disparaît. Les annexes pilosébacées se raréfient progressivement.

Des altérations vasculaires sont également présentes avec une diminution du nombre de vaisseaux, un épaississement de leur paroi et un rétrécissement de leur lumière.

Le tissu adipeux blanc dermique (TABD) est un tissu adipeux situé directement sous le derme réticulaire et principalement localisé autour des annexes pilo-sébacées.

Ce dernier contient des cellules souches adipeuses mésenchymateuses et exprime des

cytokines anti-fibrotiques telles que l'adiponectine.

Certaines études suggèrent que la perte de ce TABD et de ses mécanismes de protection contribue à la fibrose et aux lésions cutanées de la ScS [10].

5. Diagnostic et critères de classification ACR-EULAR

Il existe au sein de la ScS une grande hétérogénéité des manifestations et formes cliniques.

Devant toute suspicion clinique, une recherche d'anticorps anti-nucléaires (AAN) ainsi qu'une capillaroscopie doivent être réalisées afin de poser le diagnostic.

Historiquement, la classification de référence est celle proposée en 1980 par l'American College of Rheumatology (ACR), présentée *Tableau 1*.

CRITERE MAJEUR
<ul style="list-style-type: none">▪ Sclérodémie cutanée proximale remontant vers la racine des membres, au-delà des articulations métacarpo et/ ou métatarso-phalangiennes,
CRITERES MINEURS
<ul style="list-style-type: none">▪ Sclérodactylie,▪ Cicatrice déprimée d'un doigt ou perte de substance de la partie distale de la pulpe digitale,▪ Fibrose pulmonaire des bases.

Tableau 1 : Critères de classification de l'ACR, 1980

Le patient pouvait être classé comme atteint de ScS devant la présence d'un critère majeur ou au moins deux critères mineurs.

Ces critères présentaient une bonne spécificité (98%) mais manquaient de sensibilité, en particulier pour les formes limitées de la maladie (34%) [11].

En 2013, de nouveaux critères de classification ont été proposés par l'ACR et l'EULAR (European League Against Rheumatism) afin de permettre une prise en charge plus précoce de la pathologie. Ces critères, présentés *Tableau 2* [2], permettent une standardisation de la définition de la ScS.

Cette classification se base sur des signes cliniques et paracliniques spécifiques de la ScS :

- **épaississement cutané** (et notamment la sclérodactylie),
- présence de **lésions pulpaire**s : ulcères pulpaire
s digitaux (présents chez 50% des patients [12], à l'origine d'un handicap important ainsi que d'une altération de la qualité de vie [12,13]) ou cicatrices déprimées,- présence de **télangiectasies** : malformations vasculaires cutanées fréquemment retrouvées, dues à une néo-angiogenèse désordonnée,
- présence de **d'anomalies capillaroscopiques** : des capillaires géants ou mégacapillaires (diamètre supérieur à 50 μ m), une diminution hétérogène de la densité capillaire ainsi qu'une désorganisation de l'arrangement des boucles de capillaires peuvent être observés [2],
- **atteinte pulmonaire** : HTAP et/ou fibrose pulmonaire. La pneumopathie infiltrative diffuse (PID) et l'HTAP sont aujourd'hui considérées comme les premières causes de décès au cours de la ScS. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est définie par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure ou égale à 25 mmHg, mesurée au repos, lors d'un cathétérisme cardiaque droit. Sa prévalence varie de 7,85 à 13 %, dans le cadre de la ScS [14]. La prévalence des PID est très variable. Un scanner thoracique avec coupes fines ainsi que des

épreuves fonctionnelles respiratoires permettent le diagnostic et le suivi,

- présence d'un **phénomène de Raynaud** : acrosyndrome paroxystique présent dans plus de 90% des ScS [15]. Il constitue le plus souvent le premier signe clinique de la maladie et est utile pour le diagnostic précoce de celle-ci,
- présence d'**anticorps (Ac) spécifiques de la ScS** : Les plus fréquemment retrouvés sont les Ac anti-centromères et les anti-topoisomérase I (environ 80% des patients atteints de ScS). Les Ac anti-centromères sont spécifiques des formes limitées de la maladie (moins de 5% des formes diffuses) et les Ac anti-topoisomérase I des formes diffuses [16].

Domaine	Critères *	Score #
Épaississement cutané (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Épaississement cutané des doigts des mains s'étendant au-delà des articulations MCP	9
	Doigts boudinés	2
	Atteinte des doigts ne dépassant pas les articulations MCP	4
Lésions pulpaire (ne tenir compte que du score le plus élevé)	Ulcères pulpaire digitaux	2
	Cicatrices déprimées	3
	Télangiectasies	2
	Anomalies capillaroscopiques	2
	Atteinte pulmonaire	2
	Phénomène de Raynaud	3
Anticorps spécifiques de la ScS	Anti-topoisomérase I	3
	Anticorps anticentromères	
	Anti-ARN polymérase de type III	

* Le critère peut être retenu s'il est présent à un moment au moins de l'histoire clinique.

Le poids de chaque item présent doit être associé pour obtenir un score total. Un score de 9 ou au-delà permet de classer les patients comme atteints de ScS.

Tableau 2 : Critères de classification de l'ACR-EULAR, 2013

Un score supérieur ou égal à 9 permet de classer le patient comme atteint de sclérodermie. Ce score n'est pas corrélé à la gravité de la pathologie.

Ces critères permettent une meilleure classification des patients avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 92% [2,17].

B. Sclérodémie systémique et atteinte cutanée

1. Principaux phénotypes

Selon LeRoy *et coll* (1988-2001), 3 principaux phénotypes de ScS peuvent être différenciés en fonction de l'extension de l'atteinte cutanée [18,19] :

- *Sclérodémie systémique cutanée limitée* : dans cette forme, l'atteinte cutanée ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux, le visage peut être touché mais le thorax est épargné. L'évolution est habituellement lente avec une survenue de la maladie plusieurs années après le début du phénomène de Raynaud. Les atteintes viscérales sont rares.
- *Sclérodémie systémique cutanée diffuse* : dans cette forme, l'atteinte cutanée remonte au-dessus des coudes et/ou des genoux. Son évolution est plus agressive avec une atteinte rapide du tronc et de l'ensemble des membres. Cette forme est souvent associée aux atteintes viscérales (pulmonaire, rénale, cardiaque, intestinale...)
- *Sclérodémie systémique sine scleroderma* : forme rare de sclérodémie caractérisée par l'absence de signes cutanés, avec présence d'un phénomène de Raynaud et d'anomalies capillaroscopiques. Cette forme représente moins de 5% des patients sclérodermiques.

Le terme sclérodémie systémique exclut les sclérodermies cutanées localisées, sans

atteinte systémique, qui peuvent être en plaques (morphée) ou en bandes (sclérodemie linéaire).

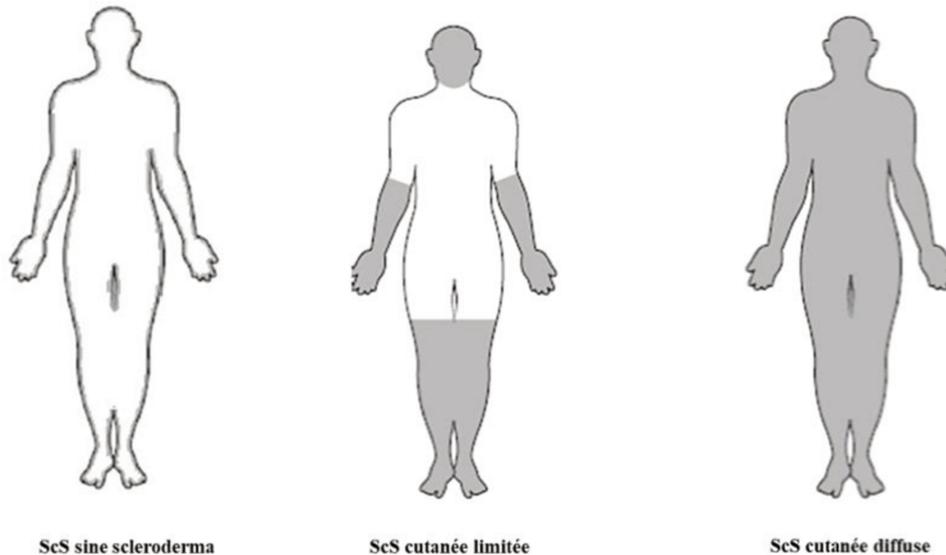


Figure 2 : Principaux phénotypes de l'atteinte cutanée

2. Évolution de l'atteinte cutanée

La sclérose cutanée évolue en 3 phases :

- *phase œdémateuse*, inconstante mais présente dans les formes diffuses. Le signe le plus fréquemment retrouvé est le gonflement des doigts voir des mains,
- *phase indurée* où la peau devient épaisse, scléreuse, difficile à pincer,
- *phase atrophique*, avec une involution tissulaire.

3. Modified Rodnan Skin score

Afin d'évaluer l'importance de l'atteinte cutanée, le score de Rodnan a été proposé. Celui-ci permet de standardiser l'évaluation de l'atteinte cutanée en cotant la possibilité de plisser la peau de 0 (absence de sclérose) à 3 (sclérose adhérente au plan profond).

Cette mesure est réalisée au niveau de 17 sites dont la somme indique le score qui varie de 0 à 51.

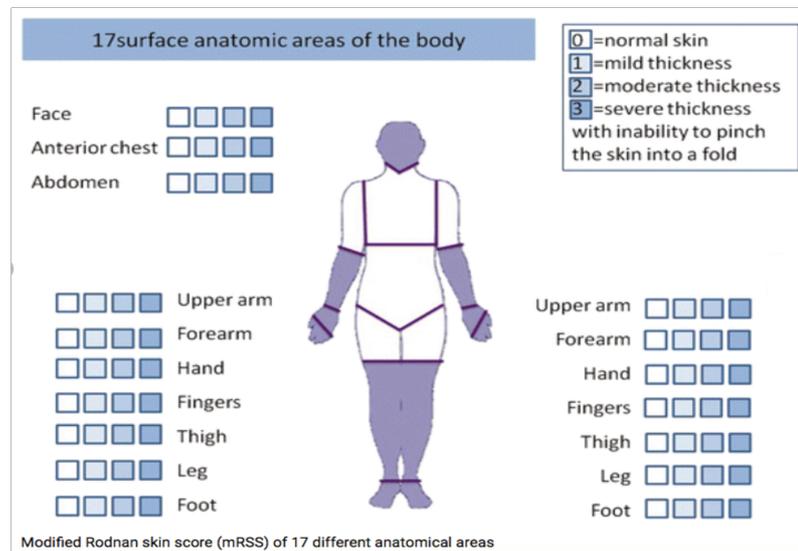


Figure 3 : Modified Rodnan skin score

C. Manifestations faciales et péri-orales liées à la sclérodémie systémique

Les manifestations faciales de la ScS sont fréquentes, présentes dans plus de 2/3 des cas [20]. Celles-ci, bien que n'engageant pas le pronostic vital, altèrent de façon significative la qualité de vie de par leur impact sur la fonction oro-faciale et l'esthétique du visage [21-23].

Elles sont à l'origine d'un handicap social important pouvant aller jusqu'à l'isolement et la détresse psychologique [24-26].

1. Principaux signes cliniques

a) Sclérose faciale

La sclérose faciale est responsable d'une perte de la mimique, donnant au visage l'apparence d'un masque (*faciès de Mauskopf*). La peau frontale apparaît lisse, cireuse, le nez fin et pincé du fait d'une atrophie des ailes nasaires.



Image 1 : Exemple de sclérose faciale

b) Microstomie et microchéilie

La sclérose cutanée est à l'origine d'un amincissement voire d'un effacement des lèvres ainsi que de plis radiés péri-buccaux.



Images 2 et 3 : Microchéilie et plis radiés péri-buccaux

La limitation de l'ouverture buccale est appelée microstomie lorsque la distance inter-labiale est inférieure à 45 mm ou que la distance inter-incisive est inférieure à 40 mm. Elle est considérée comme sévère si la distance inter-incisive devient inférieure à 30 mm.

Elle est à l'origine d'une atteinte fonctionnelle importante avec une altération progressive des fonctions orales telles que la mastication, l'élocution, la déglutition.



Images 3 et 4 : Microstomies liées à la sclérose de la sphère orale

c) Télangiectasies

Décrites précédemment, celles-ci sont témoins de l'atteinte micro-vasculaire et sont généralement présentes au niveau de la muqueuse labiale, des lèvres et de la peau du visage.



Image 5 : Télangiectasies de la muqueuse labiale

d) Anomalies de la pigmentation cutanée

Des plages d'hyperpigmentation ou hypopigmentation peuvent être retrouvées.

e) Syndrome sec

Le syndrome sec fait partie des signes cliniques de la ScS avec xérostomie et xérophtalmie. Il s'agit, soit d'un réel syndrome de Gougerot-Sjögren (pathologie auto-immune caractérisée par une atteinte des glandes exocrines) avec anticorps anti-SSa positifs associé à la ScS, soit d'un syndrome sec non auto-immun par fibrose des glandes salivaires et lacrymales (microangiopathie sclérosante).

Afin d'évaluer la xérostomie, de multiples tests sont proposés. Le plus simple est le test au sucre : un morceau de sucre numéro 4 placé sous la langue fond normalement en trois minutes.

La xérophtalmie peut être évaluée à l'aide de deux tests :

- le **test de Schirmer**, examen quantitatif de la sécrétion lacrymale : une bandelette de papier buvard calibrée est placée dans le cul de sac lacrymal inférieur. Le test est négatif si la longueur de la partie mouillée est supérieure à 5 mm en 5 minutes.
- le **BUT 'break up time'**, examen qualitatif du film lacrymal. Cet examen étudie la stabilité du film lacrymal à l'aide de la mesure du temps de rupture, après instillation d'une goutte de fluorescéine dans le cul-de-sac inférieur.

f) Problèmes gingivo-dentaires

L'association de la xérostomie, de la diminution du pH salivaire lié au reflux gastro-oesophagien, de l'utilisation de traitements immunosuppresseurs et des difficultés d'hygiène buccodentaire exposent les patients sclérodermiques à un risque accru de caries, d'atteintes infectieuses et d'affections parodontales [27].

g) Ostéolyse et troubles des articulations temporo-mandibulaires

L'ostéolyse mandibulaire peut être observée chez 6.6 à 46.7% des patients. Son mécanisme reste ce jour mal élucidé. Les zones les plus touchées sont : l'angle de la mandibule (37,6%), les condyles (20,8%), le processus coronoïde (20%) et le bord postérieur du ramus mandibulaire (14,4%) [20].

Cette ostéolyse peut être à l'origine d'une asymétrie faciale, de troubles de l'occlusion et de neuropathies trigéminales notamment par compression du nerf alvéolaire inférieur.

Les troubles de l'articulation temporo-mandibulaire (douleurs et dysfonction) sont également fréquemment retrouvés, liés à la résorption osseuse, l'atrophie musculaire et

aux phénomènes fibrotiques [28].

2. Évaluation du handicap lié à la sclérose faciale

Afin d'évaluer spécifiquement le handicap lié à la sclérose buccale et péri-buccale, le score MHISS, *Mouth Handicap in Systemic Sclerosis*, a été développé par Mouthon *et al.* [29]. L'étude réalisée en 2007 sur 71 patients atteints de ScS a permis de mettre en évidence la nécessité d'évaluer spécifiquement le handicap buccal, celui-ci expliquant jusqu'à 36% de la variance du score HAQ (*Annexe 1*) mesurant le handicap global des patients.

Ce score décrit *figure 4*, allant de 0 à 48, permet d'évaluer trois grands axes liés à l'atteinte faciale : la limitation de l'ouverture buccale, le syndrome sec et les troubles esthétiques.

<p>Mouth Handicap in systemic sclerosis (MHISS)</p> <p>Le handicap de la bouche (MHISS)</p> <p>1- Je suis gêné(e) pour ouvrir la bouche</p> <p><input type="radio"/> Pas d'accord</p> <p><input type="radio"/> Moyennement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas d'opinion</p> <p><input type="radio"/> D'accord</p> <p><input type="radio"/> entièrement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas applicable</p>	<p>4- Mon dentiste a des difficultés à effectuer les soins</p> <p><input type="radio"/> Pas d'accord</p> <p><input type="radio"/> Moyennement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas d'opinion</p> <p><input type="radio"/> D'accord</p> <p><input type="radio"/> entièrement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas applicable (dentier)</p> <p>5- L'état de mes dents s'est dégradé</p> <p><input type="radio"/> Pas d'accord</p> <p><input type="radio"/> Moyennement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas d'opinion</p> <p><input type="radio"/> D'accord</p> <p><input type="radio"/> entièrement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas applicable (Dentier)</p> <p>6- Mes lèvres et/ou mes joues se sont rétractées</p> <p><input type="radio"/> Pas d'accord</p> <p><input type="radio"/> Moyennement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas d'opinion</p> <p><input type="radio"/> D'accord</p> <p><input type="radio"/> entièrement d'accord</p>	<p>7- Ma bouche est sèche</p> <p><input type="radio"/> Pas d'accord</p> <p><input type="radio"/> Moyennement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas d'opinion</p> <p><input type="radio"/> D'accord</p> <p><input type="radio"/> entièrement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas applicable</p> <p>8- Je dois boire souvent</p> <p><input type="radio"/> Pas d'accord</p> <p><input type="radio"/> Moyennement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas d'opinion</p> <p><input type="radio"/> D'accord</p> <p><input type="radio"/> entièrement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas applicable</p> <p>9- Je suis obligé(e) de choisir mon alimentation en fonction de ce que je peux manger et non en fonction de ce que j'ai envie de manger</p> <p><input type="radio"/> Pas d'accord</p> <p><input type="radio"/> Moyennement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas d'opinion</p> <p><input type="radio"/> D'accord</p> <p><input type="radio"/> entièrement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas applicable</p>	<p>10- Je suis gêné(e) pour articuler les mots</p> <p><input type="radio"/> Pas d'accord</p> <p><input type="radio"/> Moyennement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas d'opinion</p> <p><input type="radio"/> D'accord</p> <p><input type="radio"/> entièrement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas applicable</p> <p>11- L'apparence de mon visage est modifiée</p> <p><input type="radio"/> Pas d'accord</p> <p><input type="radio"/> Moyennement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas d'opinion</p> <p><input type="radio"/> D'accord</p> <p><input type="radio"/> entièrement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas applicable</p> <p>12- J'ai un gêne esthétique</p> <p><input type="radio"/> Pas d'accord</p> <p><input type="radio"/> Moyennement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas d'opinion</p> <p><input type="radio"/> D'accord</p> <p><input type="radio"/> entièrement d'accord</p> <p><input type="radio"/> Pas applicable</p>
<p> Limitation de l'ouverture buccale</p>	<p> Syndrome sec</p>	<p> Atteinte esthétique</p>	

Figure 4 : Score MHISS

Plus récemment, l'auto-questionnaire BoFA (Burden of Face Affected) comportant 20

items divisés en 4 catégories, a été développé afin d'évaluer de façon reproductible le handicap lié à l'atteinte faciale [30].

D. Lipofilling : généralités et techniques chirurgicales

Le lipofilling est une technique de comblement des tissus mous par injection de graisse autologue. Le principe de base repose sur le prélèvement de tissu adipeux par liposuction et réinjection de celui-ci après purification. Il s'agit d'une technique ancienne, ayant fait l'objet de nombreuses études dans le cadre de la chirurgie esthétique et réparatrice.

1. Généralités sur le tissu adipeux

La masse grasseuse représente en moyenne 20 à 25 % du poids chez la femme et 10 à 15 % chez l'homme [31]. Celle-ci est divisée en deux localisations principales : superficielle (sous-cutanée) et profonde (viscérale).

On différencie trois types de tissu adipeux en fonction de leurs caractéristiques fonctionnelles et morphologiques : le tissu adipeux brun, le tissu adipeux médullaire et le tissu adipeux blanc.

Important chez les rongeurs ou les mammifères hibernants, le tissu adipeux brun est particulièrement développé chez le nouveau-né. Riche en mitochondries, il assure une fonction thermogénique importante et a pour rôle de protéger de l'agression thermique. Ce tissu disparaît ensuite rapidement, lors des premières semaines de vie. Chez l'adulte, quelques adipocytes bruns peuvent persister, mélangés au sein du tissu adipeux blanc.

Le tissu adipeux médullaire n'est pas considéré comme un simple tissu de remplissage. Les adipocytes médullaires, dispersés au sein de la moelle, constituent une source d'énergie, de facteurs de croissance et de cytokines nécessaires à l'hématopoïèse.

Le tissu adipeux blanc (TAB) est majoritaire chez l'homme. Il constitue une zone de stockage d'énergie importante, facilement mobilisable, mais également un véritable organe endocrine sécréteur de cytokines et d'adipokines agissant de manière autocrine et paracrine. Il est, comme la moelle osseuse, dérivé du mésenchyme embryonnaire et contient des cellules stromales.

Ce TAB joue plusieurs rôles : protection thermique, protection mécanique et maintien de l'homéostasie énergétique.

Il est composé :

- d'**adipocytes matures** (40 à 60 % des cellules), caractérisés par leur grande taille et leur richesse en triglycérides, regroupés sous formes de lobules entourés de matrice extra-cellulaire,
- de la **fraction vasculaire stromale (FVS)** au sein de laquelle se situent des cellules souches « mésenchymateuses », multipotentes, appelées *Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs)*.

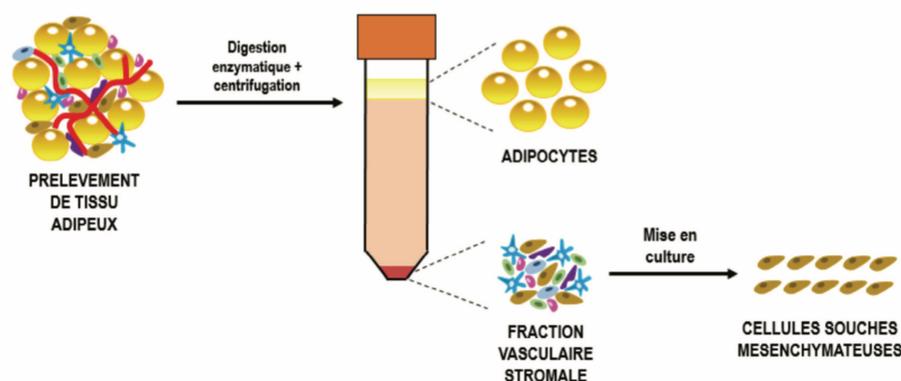


Figure 5 : Schéma d'obtention de la FVS par digestion enzymatique et centrifugation, à partir du tissu adipeux [32]

La FVS est constituée d'un mélange hétérogène de cellules, source de progéniteurs endothéliaux, hématopoïétiques, pré-adipocytes, cellules endothéliales et pré-endothéliales (10 à 20 %), cellules mésenchymateuses (ADSCs 15 à 30 %), péricytes (3 à 5 %), leucocytes et macrophages (25 à 45 %), et fibroblastes [33]. L'ensemble de ces cellules est maintenu au sein d'une structure tridimensionnelle créée par la matrice extra-cellulaire.

Les ADSCs ont été découvertes en 2001 par Zuk *et al* [34]. Ces cellules présentent des propriétés similaires aux cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse décrites par l'équipe d'A. Friedenstein dans les années 1970 [35]. Elles sont caractérisées par leurs capacités d'auto-renouvellement, de prolifération et leur multipotence. De nombreuses études ont prouvé ce caractère multipotent des ADSCs, capables de se différencier *in vitro* en cellules musculaires lisses et striées, osseuses, cartilagineuses, tendineuses, endothéliales et neuronales [36,37]. Ces ADSCs présentent également des propriétés métaboliques importantes *in vivo*, via la sécrétion de cytokines : propriétés angiogéniques, immuno-modulatrices, anti-oxydatives et anti-inflammatoires [38,39].

De plus, l'immunogénicité de ces cellules est faible du fait d'une expression peu importante des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité.

2. Particularités du tissu adipeux au niveau de la face

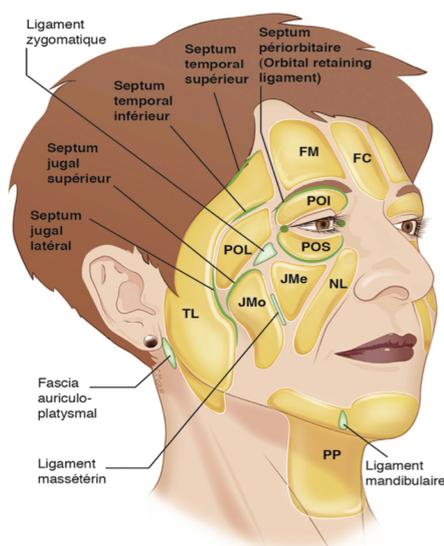
La face est classiquement divisée en trois étages : supérieur, moyen et inférieur.

On y distingue 5 couches successives recouvrant le squelette osseux : la peau, la graisse superficielle, la galéa / le système musculo-aponévrotique superficiel (SMAS) ou le platysma en fonction de l'étage, l'espace sous-SMAS ou graisse profonde et le périoste.

La graisse superficielle est divisée en différents compartiments, séparés par de fins septas fibreux qui forment en convergeant les *retaining ligaments* ou ligaments suspenseurs. Ces compartiments, systématisés par Rohrich et Pessa [40] afin d'optimiser les traitements par injectables, ainsi que leurs rapports sont résumés *Figure 6*.

Selon Ghassemi *et al*, cette graisse superficielle peut être divisée en deux types en fonction de ses qualités et de sa localisation anatomique [41] :

- Le *type 1*, retrouvé au niveau des régions péri-orbitaires, temporales, jugales, frontales et cervicales. Il est composé d'une graisse uniforme et de septas fibreux lâches entraînant une faible adhérence des structures sous-jacentes à la peau, facilitant la dissection chirurgicale.
- Le *type 2*, retrouvé au niveau des régions sourcilières et de la région péri-buccale. L'adhérence entre la peau et les structures fibro-musculaires sous-jacentes est ici importante avec un maillage de septa fibreux enveloppant les lobes graisseux.



- NL** : Loge nasolabiale,
- FC** : Loge frontale centrale
- FM** : Loge frontale moyenne
- TL** : Loge temporo-latérale
- PP** : Loge pré-platyssmale
- POI** : Loge péri-orbitaire inférieure
- POS** : Loge péri-orbitaire supérieure
- POL** : Loge péri-orbitaire latérale
- JMo** : Loge jugale moyenne
- JMé** : Loge jugale médiale

Figure 6 : Schématisation des loges graisseuses superficielles et ligaments suspenseurs [42]

Au niveau de la région péri-buccale la graisse superficielle forme une fine couche, absente au niveau de la lèvre rouge et apparaissant au niveau de la jonction cutanéomuqueuse. Cette graisse constitue un plan de glissement entre la peau, l'orbicularis oris et les muscles abaisseurs de la lèvre.

L'atrophie de cette graisse superficielle associée aux contractions musculaires répétées sont à l'origine de l'apparition de rides péri-buccales.

Au cours du vieillissement, cette atrophie est plus importante pour la lèvre inférieure que pour la lèvre supérieure, celle-ci étant soumise à la fois aux contractions de l'orbicularis oris mais également à celles des muscles abaisseurs de la lèvre (depressor labii inferioris, depressor anguli oris), entraînant un aspect de commissure tombante, due en partie à la perte de soutien graisseux.

La graisse dite profonde est séparée de la graisse superficielle par le SMAS, le platysma et le fascia temporal superficiel.

On distingue plusieurs compartiments :

- le **SOOF** *Suborbicularis Oculi Fat* : loge graisseuse située au niveau de la joue, sous le muscle orbicularis oculi au sein de l'espace pré-zygomatique,
- le **ROOF** *Retro-orbicularis Oculi Fat* : loge graisseuse sus-orbitaire et sous-orbitaire,
- la **loge jugale médiale profonde** *deep medial cheek fat* : située sous les muscles levator labii superioris et levator anguli oris et à proximité du foramen du nerf infra-orbitaire. Cette loge réalise la transition entre la région jugale et la région labiale,
- la **loge triangulaire jugale profonde latérale**.

3. Histoire de la greffe de tissu adipeux au niveau de la face

a) L'époque « à ciel ouvert » (1889 – 1977)

L'utilisation du lipofilling en chirurgie réparatrice a été décrite dès le début du xx^e siècle. La première autogreffe de tissu adipeux sur le visage a été réalisée par Gustav Adolf Neuber en 1893. Après avoir prélevé des greffons graisseux sur l'avant-bras, ceux-ci ont été utilisés pour combler une cicatrice faciale secondaire à une ostéomyélite tuberculeuse orbitaire.

Il est également été le premier à avoir affirmé l'importance de la taille du greffon et la notion que plus le greffon est petit, meilleure sera sa prise. Il préconisa ainsi l'utilisation de multiples fragments de tissu adipeux, dont la taille ne dépassait pas celle d'une amande.

En 1910, Lexer est le premier à utiliser le lipofilling à but esthétique en proposant l'augmentation des régions malaires et géniennes, ainsi que le comblement des rides à l'aide d'un prélèvement graisseux sur la paroi abdominale de 12 cm sur 3 cm.

Lyndon Peer est le premier à avoir mené, en 1950, une étude importante sur la survie de ces greffes de tissu adipeux. Ces travaux montrent que les fragments greffés perdent environ 50 % de leur taille et de leur volume à la fin de la première année [43].

Concernant le matériel, Hollander a été le premier à décrire l'utilisation de canules afin de réinjecter la graisse en 1909 et Brunnhing, en 1919, l'utilisation de seringues afin de manipuler le greffon, permettant ainsi de se passer de l'incision au niveau du site receveur.

b) L'époque « non purifiée » (1977 – 1994)

L'utilisation de tissu adipeux comme « *filler* » a connu un véritable essor lors de l'introduction de la lipoaspiration par Pierre Fournier et Yves Gérard Illouz.

Yves Gérard Illouz invente à la fin des années 1970 la liposuction par canulation [44]. Le principe est de créer, à partir d'une incision punctiforme, une série de tunnels radiés à l'aide d'une canule mousse afin de récupérer les adipocytes par aspiration. Cette technique permet de se passer d'un décollement étendu pour le prélèvement graisseux.

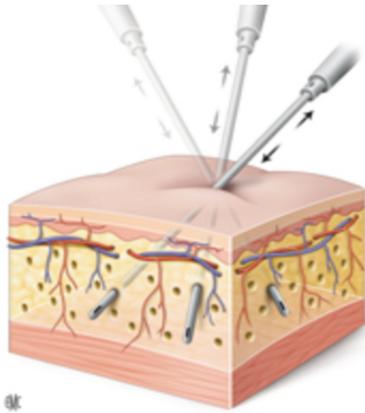


Figure 7 : Principe de la lipoaspiration par canulation

En 1986, il propose une technique d'injection de graisse non purifiée qu'il nomme *Liposculpture* ou *Lipofilling*. Cependant, devant l'inconstance de la prise de greffe et des résultats, cette technique n'a pas été retenue [45,46].

c) L'époque « purifiée, atraumatique » (de 1994 à aujourd'hui) - *Lipostructure* de Coleman

Dès 1986 SR Coleman propose un nouveau protocole de lipofilling basé sur le caractère atraumatique de la manipulation du tissu adipeux. Sa technique, nommée plus tard *Lipostructure*, est publiée en 1995 [47].

Les différentes étapes de la technique sont codifiées :

- le prélèvement : après infiltration, le prélèvement est réalisé à l'aide d'une canule à bout mousse multi-perforée, 17 ou 18 gauges (G), reliée à une seringue Luer-Lock de 10 ml. Le piston de la seringue n'est tiré en arrière que de quelques millilitres afin de créer suffisamment de vide pour récolter la graisse, tout en

évitant une dépression excessive qui pourrait traumatiser les cellules graisseuses.

- la purification : les seringues sont ensuite centrifugées à 3000 tours/minute pendant 3 minutes afin de séparer les différents composants de la graisse récoltée. Cette force gravitationnelle permettrait d'améliorer la viabilité de la future greffe, notamment en concentrant les facteurs de croissance. Après centrifugation, les phases aqueuse et huileuse sont évacuées et la graisse restante est transférée dans des seringues de 1ml afin de pouvoir procéder à l'étape de réinjection.
- la réinjection : l'injection se fait lentement, à rétro, à l'aide d'une canule 17-18 gauges à orifice latéral. Le but est de maximiser les contacts entre le greffon et le tissu receveur afin de favoriser néo-vascularisation et prise de greffe.

La centrifugation donne des densités graduées à la graisse, la graisse la plus dense se situant au bas des seringues. Cette notion doit être prise en compte lors de la phase de réinjection [48].

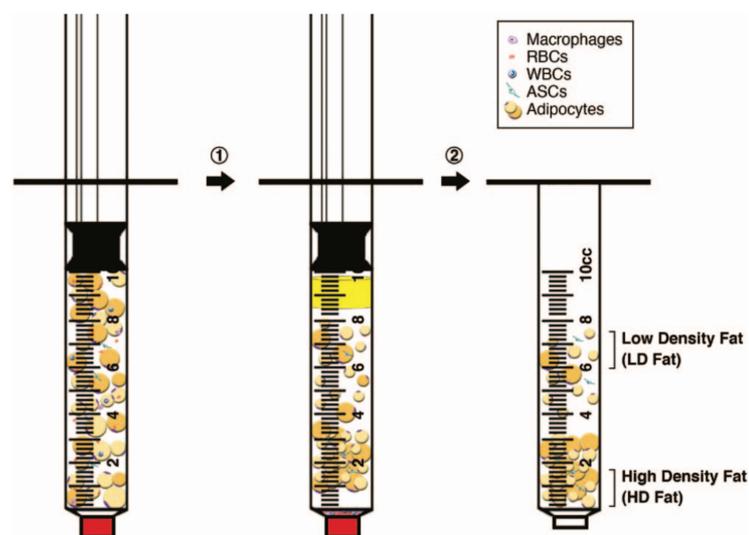


Figure 8 : Représentation des densités graduées post-centrifugation [49]

De nombreuses variantes de cette technique sont utilisées aujourd'hui.

4. Théories de la greffe adipocytaire

Théorie du remplacement cellulaire

Décrite par Neuhof et Hirshfeld en 1923, cette théorie affirme que le tissu adipeux greffé nécrose entièrement en quelques mois et est remplacé par un tissu fibrotique ainsi que par des adipocytes métaplasiques néoformés. La souffrance du tissu greffé entraînerait une prolifération cellulaire locale avec un afflux de cellules type histiocytes et macrophages. Ces cellules viendraient se charger en lipides libérés par les adipocytes et les histiocytes du tissu receveur remplaceraient les adipocytes greffés [50].

Théorie de la survie cellulaire

Initialement décrite par Peer en 1950 [43], cette théorie selon laquelle les adipocytes survivent et continuent leur cycle de développement au sein du site receveur a ensuite été soutenue par Coleman. Après une phase ischémique, macrophages, histocytes et polynucléaires affluent pour phagocyter les débris et une néo-angiogénèse se met en place au sein du greffon. La revascularisation se fait de façon centripète et selon cette théorie, des greffons de petite taille sont nécessaires afin de limiter les zones de nécrose centrale, le centre du greffon étant soumis à une ischémie prolongée.

Théorie de l'interaction cellulaire

Cette théorie est un mélange des deux théories précédentes : survie des adipocytes greffés et modifications du tissu receveur. Les adipocytes matures continuent leur maturation au sein du site receveur et les cellules souches greffées se différencient en plusieurs lignées cellulaires, guidées par le site receveur.

5. Techniques chirurgicales

L'interrogatoire répertorie les antécédents médico-chirurgicaux, les traitements au domicile, la recherche d'une contre-indication médicale au geste ou à l'anesthésie générale ainsi que les facteurs susceptibles d'augmenter le risque de complications post-opératoires (tabac, contraception, grossesse récente, antécédents de thrombose veineuse profonde, troubles de la coagulation, etc.).

La seule contre-indication chirurgicale au lipofilling est l'absence de graisse suffisante pour le prélèvement. Le tabac n'est pas considéré comme une contre-indication formelle à l'intervention mais son arrêt un mois avant et un mois après l'intervention est recommandé.

L'examen clinique débute par un examen global du patient comprenant la taille, le poids, la qualité cutanée, l'analyse de la zone receveuse et des différentes stéatométries.

L'analyse de la zone donneuse est importante. Celle-ci apprécie la capacité à la rétraction cutanée post-opératoire et l'absence de signes de mauvaise qualité cutanée (vergetures, aspect en peau d'orange).

La stabilité pondérale est un élément important, la graisse réinjectée conservant la mémoire de son lieu d'origine.

Les principaux sites de prélèvement sont représentés par : l'abdomen, les régions trochantériennes, les faces internes des cuisses et des genoux, les lombes.

Les photographies pré-opératoires sont obligatoires, médico-légales. Une fiche d'information éditée par la société française de chirurgie plastique est remise au patient lors de la consultation (*Annexe 2*).

Cette chirurgie est le plus souvent réalisée dans le cadre d'une hospitalisation ambulatoire. L'anesthésie générale est préférée, la technique pouvant être douloureuse. Cependant, en présence d'une contre-indication ou refus du patient, celle-ci peut être réalisée sous anesthésie locale associée à une sédation.

Les zones de prélèvement et de réinjection sont repérées en pré-opératoire, sur patient debout, éveillé et contourées au crayon dermographique.

Le principe de base repose sur la manipulation atraumatique du tissu adipeux. Toutes manipulations inutiles ou expositions à l'air doivent être évitées.

Plusieurs étapes se succèdent : infiltration, prélèvement, purification et réinjection.

a) Infiltration

L'infiltration peut être réalisée manuellement, à la seringue, ou de façon mécanique (type pompe de Klein) en fonction de la zone. L'utilisation de la pompe permet d'avoir une infiltration des tissus plus régulière et rapide.

Cette infiltration contient une solution saline mélangée à de l'adrénaline et peut contenir des anesthésiques locaux.

Plusieurs méthodes d'infiltration, basées sur le ratio entre le liquide infiltré et le liquide aspiré, sont différenciées :

- technique sèche (*dry*) : 0/1,
- technique humide (*wet*) , présentée par Clayton et Hetter : 1/1, qui est la plus communément utilisée,
- technique super-humide (*superwet*) présentée par Fodore : 1,5/1,

- technique tumescente : supérieur à 2/1. Cette technique décrite par Klein en 1993 consiste en une infiltration massive du tissu adipeux et permet une diminution importante de la perte sanguine lors de l'aspiration de gros volumes.

Des incisions infra-centimétriques sont réalisées à la lame 11 ou 15 afin de permettre l'introduction de la canule de lipoaspiration. Celles-ci sont positionnées dans un pli, dans l'axe des membres, de façon symétrique et à distance de la zone à lipoaspirer afin de limiter la rançon cicatricielle et sont refermées en fin d'intervention par un fil fin (monobrin 4/0 ou 5/0).

b) Prélèvement

On différencie de nombreuses canules de prélèvement en fonction du diamètre (2 à 6mm), du nombre de perforations et de l'orientation de celles-ci.

Le choix est orienté par le site donneur, la quantité de tissu adipeux nécessaire mais également l'effet recherché au niveau du site receveur. Le prélèvement de lobules de petites tailles sera préféré pour un effet régénératif et de grandes tailles pour un effet volumateur.

De nombreuses études montrent une viabilité adipocytaire et un taux de prise de greffe plus importants avec des canules de prélèvement de plus gros diamètre [51,52].

On distingue plusieurs techniques de lipoaspiration :

- Lipoaspiration à la seringue, décrite par SR Coleman. Cette technique, moins traumatique que les autres, est habituellement réservée aux cas où une faible quantité de tissu adipeux est nécessaire (moins de 100–120 cm³).
- Lipoaspiration assistée par vibrations « power assisted liposuction » (PAL) Des vibrations de faible amplitude sont ajoutées à la canule de lipoaspiration afin de

fragmenter les adipocytes et faciliter la lipoaspiration. Cette technique permet le prélèvement de quantités importantes de tissu adipeux,

- Lipoaspiration assistée par hydro-dissection « *water assisted liposuction* » (WAL)

La lipoaspiration est facilitée par l'hydro-dissection simultanée.

- Lipoaspiration assistée par ultrasons « *ultrasound assisted liposuction* » (UAL)

Le principe est d'émulsifier, fragmenter le tissu adipeux à l'aide d'ultrasons. L'infiltration préalable est obligatoire afin de diminuer l'effet thermique généré. Cet effet thermique pourrait agir sur la capacité de rétraction cutanée. Certains préconisent cette technique pour la lipoaspiration de tissus adipeux fibreux comme lors du traitement d'une gynécomastie ou lors de lipoaspirations secondaires.

- Lipoaspiration laser YAG « *laser assisted liposuction* » (LAL)

L'énergie thermique produite par la lumière laser a pour but d'augmenter la lipolyse, l'hémostase et la rétraction cutanée. L'infiltration préalable est également indispensable et doit se faire à la même profondeur que la tunnellation.

Dans le cadre de la ScS, la lipoaspiration manuelle est utilisée, les quantités de tissu adipeux nécessaires pour la réinjection étant faibles.

c) Purification

Cette étape est indispensable avant réinjection afin d'éliminer cellules sanguines et débris cellulaires.

Différents procédés existent afin de purifier le tissu adipeux aspiré :

- la sédimentation
- la filtration
- le lavage / décantation

- la centrifugation

Dispositif particulier, Le système Puregraft®, commercialisé par Cytori, permet une purification du tissu adipeux par lavage et filtration simultanés. Trois exemplaires de contenances différentes existent, appelés respectivement Puregraft® 50, Puregraft® 250 et Puregraft® 850.

La canule de lipoaspiration est directement branchée au dispositif afin de récupérer le tissu adipeux en système fermé. Après aspiration, celui-ci est lavé plusieurs fois à l'aide d'une solution de Ringer lactate. Une poche « poubelle », située en contrebas, est reliée au dispositif afin de récupérer les déchets liés à la lipoaspiration (lipides provenant de la rupture adipocytaire, cellules sanguines, résidus d'infiltration...). Le drainage s'effectue entre chaque lavement au travers d'un double filtre.



Figure 9 : Système de purification Puregraft ®

d) Réinjection

La graisse purifiée est transférée au sein de seringues de 1 ou 10 ml, fonction de la quantité de graisse nécessaire.

Les incisions au niveau du site receveur sont réalisées à l'aide d'un trocart qui permet de limiter la rançon cicatricielle.

La réinjection est réalisée à rétro, à l'aide d'une canule à bout mousse afin de ne pas léser les tissus sous-jacents et le tissu adipeux réinjecté.

Le but est de réaliser un treillis tridimensionnel au niveau du site receveur, en déposant de faibles quantités de tissu adipeux à chaque passage. Ce treillis permet d'augmenter le contact entre adipocytes et tissu receveur.

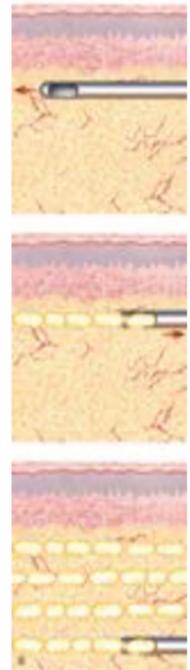


Figure 10 : Technique de réinjection

e) Suites post-opératoires et complications

Les suites post opératoires sont généralement simples, bien que marquées par la présence d'œdème et d'ecchymoses au niveau des sites donneurs et receveurs.

Les douleurs, présentes quelques jours, sont traitées par antalgiques simples. Celles-ci peuvent être diminuées, au niveau du site donneur, par l'infiltration d'anesthésiques locaux de longue durée d'action en fin d'intervention.

L'œdème, lié au traumatisme local, disparaît de façon totale ou subtotale en trois mois. Il peut être diminué par le glaçage, la position proclive et le port d'un vêtement de contention. Les ecchymoses sont marquées et persistent environ trois semaines. Les vrais hématomes restent rares.

Parmi les complications on distingue :

- les troubles sensitifs (hypoesthésie) avec une récupération à environ trois mois post-opératoire,
- les troubles de la pigmentation liés aux ecchymoses et/ ou à une exposition solaire trop précoce,
- pseudo-kystes et zones de cytotéatonecrose lors de la réinjection de quantités importantes,
- sur ou sous correction. La sous-correction est plus fréquente et peut résulter soit d'une sous-estimation du volume nécessaire soit d'une résorption importante du greffon. Un nouveau temps de lipofilling est alors nécessaire. La sur-correction est plus rare et difficile à traiter.
- irrégularités, souvent liées à une injection trop superficielle au niveau du site receveur et à un prélèvement trop appuyé au niveau du site donneur,
- lésions des structures sous-jacentes, lors du prélèvement ou de la réinjection
- infection, rare,
- injections intra-vasculaires. Au niveau facial, cette complication peut entraîner une cécité par embolie graisseuse au sein de l'artère centrale de la rétine ou AVC ischémique, lors d'injections péri-orbitaires non maîtrisées,
- nécrose cutanée, rare

6. Applications du lipofilling en chirurgie plastique

De par sa facilité de prélèvement, sa bio-compatibilité et la démonstration de la survie adipocytaire, la réinjection de tissu adipeux est devenue la technique de base pour restaurer tous les défauts de volume. Initialement utilisée en chirurgie esthétique du visage, les indications se sont ensuite étendues aux différents domaines de la chirurgie plastique et reconstructrice et en particulier à la reconstruction mammaire [53-55].



Images 6 et 7 : Utilisation du lipofilling pour le traitement de séquelles de trigonocéphalie



Images 8 et 9 : Utilisation du lipofilling pour le traitement d'un syndrome de Parry-Romberg



Images 10 et 11 : Utilisation du lipofilling pour le traitement d'une asymétrie mammaire

7. Le lipofilling, plus qu'un simple produit de comblement

a) Postulat de base

En 2006, l'équipe de Coleman *et al* a postulé, qu'en plus de ses effets de comblement, remplissage, la graisse autologue semble posséder des capacités régénératrices [56]. Il a en effet remarqué, au cours du suivi de ses patients, une amélioration de la qualité cutanée avec des rides moins marquées, des pores de taille diminuée et une amélioration de la pigmentation cutanée.

Ces différents effets seraient liés à la présence de cellules souches mésenchymateuses au sein de ce tissu adipeux qui peut être considéré, non plus comme un simple agent volumateur mais comme un véritable « *filler dynamique* » [34].

b) ADSCs et Fraction vasculaire stromale

L'abondance des ADSCs, leur capacité à se différencier en de multiples lignées cellulaires, à sécréter diverses cytokines ainsi que leurs effets immunomodulateurs font d'elles des agents importants pour la régénération tissulaire.

Cependant, les propriétés régénératrices du tissu adipeux ne sont pas uniquement liées à la présence d'ADSCs, dont les propriétés ont été décrites plus haut, mais également aux cellules de la fraction vasculaire stromale.

Son effet trophique implique différents mécanismes [37,57] :

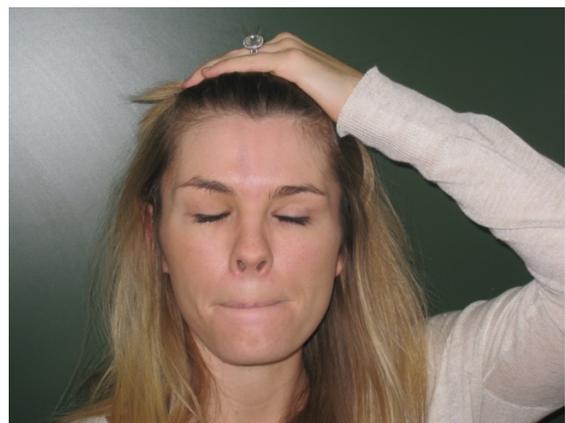
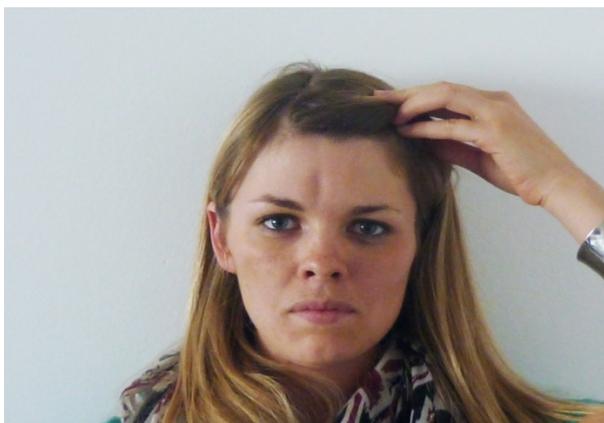
- la capacité de migration et différenciation des cellules au niveau du tissu receveur,
- la sécrétion de facteurs de croissance, cytokines et chemokines,
- le recrutement de cellules souches et l'activation des cellules différenciées présentes au niveau du tissu receveur.

Ischémie et fibrose étant les deux principaux éléments physiopathologiques de la ScS, l'utilisation du tissu adipeux pour le traitement de la fibrose faciale semble présenter plusieurs avantages : ses capacités de comblement et de réparation/ régénération tissulaire liées à la présence de cellules souches mésenchymateuses et aux cellules de la FVS, sa quantité importante dans l'organisme et sa facilité de prélèvement par simple lipoaspiration ainsi que l'absence de risque immunologique, de par son caractère autologue.

E. Lipofilling et sclérodémie : état actuel des connaissances

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif pour les lésions de fibrose liées à la ScS. La prise en charge repose sur l'utilisation de traitements immunosuppresseurs, associée à des traitements symptomatiques.

Le traitement par lipofilling a déjà fait preuve de son efficacité pour le traitement de formes localisées de sclérodémie [58,59].



Images 12 et 13: Utilisation du lipofilling pour le traitement d'une sclérodémie localisée en « coup de sabre »



Images 14 et 15 : Utilisation du lipofilling pour le traitement d'une sclérodémie linéaire

Plusieurs études ont également prouvé l'intérêt de son utilisation pour le traitement de l'atteinte péri-orale de la ScS :

En 2015, l'équipe de Del papa *et al* montre, lors d'une étude portant sur 20 patientes, une amélioration significative de l'ouverture buccale (+2,63 mm en moyenne pour la distance inter-incisive) et de l'élasticité cutanée à 3 mois post-opératoire, après utilisation de la technique de Coleman. Une augmentation significative de la néo-vascularisation cutanée au niveau labial a également été retrouvée [60].

En 2016, l'équipe de Sautereau *et al* montre à 6 mois post-opératoire, lors d'une étude portant sur 14 patients, une diminution significative du score MHISS (passant d'une moyenne de 32.6 (± 6.3) à 21.8 (± 8.9)), une augmentation significative de l'ouverture buccale (+3.7 mm en moyenne (± 4.4 mm)), une diminution significative du syndrome sec ainsi que des douleurs après micro-lipofilling purifié par système Puregraft. En fin de suivi, 75% des patients s'estimaient satisfaits du traitement [61].

En 2020, l'équipe de Pignatti *et al* montre lors d'une étude portant sur 17 patients une amélioration subjective de la tension cutanée péri-buccale ainsi qu'une amélioration

subjective de la xérostomie au terme du suivi. Lors de cette étude, chaque patient a bénéficié de deux à trois protocoles de lipofilling avec une évaluation finale réalisée 6 mois après la dernière intervention chirurgicale, soit 12 mois (deux séances) ou 18 mois (trois séances) après la première greffe de graisse autologue. Aucune amélioration de la distance inter-labiale n'était retrouvée lors du suivi à distance [62].

Lors de notre précédente étude réalisée par Devinck *et al*, portant sur 12 patientes, nous retrouvions après protocole de micro-lipofilling, entre 4 et 6 mois post-opératoire, une tendance à l'amélioration fonctionnelle avec une augmentation non significative de la distance inter-labiale avec un gain moyen de 4,09 mm (41,3 +/- 4,7mm vs 45,4 +/- 4,8 mm ; $p=0,0786$). Une diminution significative des EVA fonctionnelles (6,1 +/- 2,0 vs 3,5 +/- 1,9 ; $p=0,014$) et esthétiques (7,4 +/- 1,7 vs 5,2 +/- 2,1 ; $p=0,0059$) a également été retrouvée.

Dans cette étude, dont le protocole de suivi est présenté *Annexe 3*, les patientes ont bénéficié d'injections de toxine botulique au niveau de la sphère péri-orale, avant traitement par micro-lipofilling. Les mesures étaient recueillies au-delà de la fourchette d'action de cette toxine botulique afin de prendre en compte uniquement l'effet du micro-lipofilling.

F. Objectif du travail

Dans cette étude, nous avons cherché à évaluer l'efficacité à long terme du transfert de graisse autologue seul pour le traitement de la fibrose péri-orale chez les patients atteints de sclérodémie systémique, au-delà de 6 mois post-opératoire.

A notre connaissance, aucune étude n'évalue cette thérapeutique au long cours chez ces patients présentant une pathologie évolutive.

II. MATERIEL ET METHODES

A. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, au sein de notre service de chirurgie plastique, esthétique et reconstructrice du CHU de Lille, de janvier 2015 à janvier 2020.

B. Population étudiée

1. Critères d'éligibilité :

Les patients présentant les caractéristiques suivantes étaient éligibles :

- âgés de plus de 18 ans,
- atteints d'une sclérodémie systémique répondant aux critères ACR-EULAR,
- présentant une atteinte péri-orale liée à la ScS,
- ayant bénéficié du traitement de cette atteinte par une ou plusieurs séances de lipofilling dans notre service.

Les patients étaient principalement adressés par le service de Médecine Interne du Professeur Hachulla, au CHU de Lille.

2. Critères de non inclusion

- Absence de mesures pré-opératoires

C. Protocole utilisé

Toutes les interventions ont été réalisées par un seul et même opérateur, le Docteur Louise PASQUESOONE, praticien hospitalier au sein de notre service.

Les patientes étaient informées de la technique opératoire ainsi que des complications potentielles lors de la consultation pré-opératoire.

La technique de micro-lipofilling a été utilisée. Cette technique, décrite par Nguyen et al, permet une réinjection au sein des couches les plus superficielles de la peau, à l'aide de canules de 20 G, 23 G ou 25 G. Préférée au niveau facial et au niveau des zones fibreuses où les réinjections à l'aide d'une canule de 17 G sont plus traumatiques, cette technique a pour avantage de ne pas altérer la qualité du tissu adipeux [63].

Le micro-lipofilling était réalisé sous anesthésie générale ou anesthésie locale associée à une sédation en cas de comorbidités contre-indiquant l'anesthésie générale ou de refus de l'anesthésie générale par le patient. L'anesthésie générale était préférée afin de faciliter la réinjection, celle-ci pouvant être douloureuse en zone scléreuse et gênée par les contractions réflexes.

Les zones de lipo-aspiration étaient marquées en pré-opératoire, sur patient éveillé, au niveau de la face interne des genoux.

Après incisions réalisées à la lame de 11, le prélèvement était réalisé à l'aide d'une canule de 14 gauges connectée à des seringues de 10 ml Luer-lock. Le volume de graisse prélevé était de 40 à 50 mL. La graisse obtenue était ensuite centrifugée à 2000 tours pendant 30 secondes afin d'obtenir une graisse purifiée, à réinjecter.

La réinjection était réalisée à l'aide d'un *kit st'rim* (canule de prélèvement de 14 G et canules de réinjection de 21G), présenté *Images 16 et 17*. Des incisions punctiformes à l'aide d'un trocart étaient réalisées au niveau du visage afin de permettre le passage de la canule de réinjection tout en limitant la rançon cicatricielle.



Images 16 et 17 : Présentation du kit st'rim

Les sites de réinjections étaient déterminés pour chaque patiente, en fonction de l'atteinte cutanée. Le traitement concernait principalement la sphère péri-orale mais un traitement de l'ensemble du visage a souvent été réalisé, à la demande des patientes. Les principaux sites d'injection utilisés sont représentés figure 11.

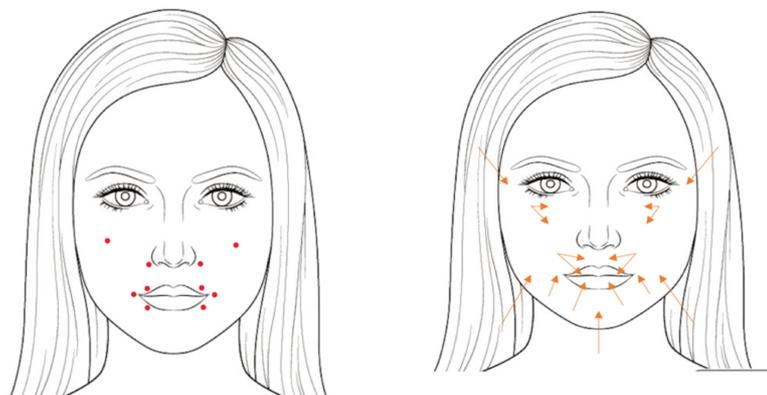


Figure 11 : Représentation des points d'entrée de canules et des principales zones injectées

Au niveau des lèvres blanches, les injections étaient réalisées en sous-cutané pur. Au niveau des lèvres rouges, celles-ci étaient réalisées de façon intra-muqueuse et intra-orbiculaire. L'ensemble de la muqueuse labiale était tapissée de tissu adipeux afin de maximiser l'effet esthétique et trophique.

La procédure durait en moyenne 1h30. Des stéristrrips étaient mis en place au niveau des points d'injection en fin d'intervention.

En post-opératoire une alimentation molle, mixée, froide était conseillée pour une durée de 3 jours. Des soins locaux toutes les 48h au niveau du site de prélèvement, une anticoagulation préventive par LOVENOX pendant 10 jours ainsi que le port de bas de contention pendant 3 semaines étaient prescrits.

D. Recueil de données

Chaque patient a bénéficié d'un suivi et recueil de données par interrogatoire, examen clinique et analyse du dossier médical. Les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient.

Données générales :

- Sexe,
- Âge,
- Tabagisme actif ou sevré,
- Traitement à domicile.

Données liées à la sclérodermie :

- Type de ScS,
- Score de Rodnan,
- Score MHISS,
- Présence ou non d'une sensation de limitation de l'ouverture buccale,
- Durée d'évolution de la pathologie avant le bloc opératoire.

Données liées au geste :

- Quantité de lipofilling globale et par zones anatomiques traitées,
- Recueil exhaustif des complications post-opératoires.

Les mesures suivantes étaient réalisées, pour chaque patient, lors de la consultation pré-opératoire et à plus de 6 mois post-opératoire :

- distance inter-labiale et distance inter-incisive à l'ouverture buccale forcée,
- hauteur de lèvre blanche, hauteur de lèvre rouge supérieure et hauteur de lèvre rouge inférieure.

La gêne esthétique ainsi que la gêne fonctionnelle étaient estimées à l'aide d'une échelle visuelle analogique lors de chaque consultation.

E. Critères de jugement

1. Critères de jugement principaux

Notre objectif principal est d'évaluer de manière objective l'amélioration fonctionnelle à long terme à l'aide de la mesure des distances inter-labiale et inter-incisive à l'ouverture buccale forcée, ainsi que l'effet volumateur et trophique à l'aide de la mesure des hauteurs de lèvre blanche supérieure et lèvres rouges.

2. Critères de jugement secondaires

Notre objectif secondaire est d'évaluer l'impact subjectif de notre protocole :

- au niveau fonctionnel par l'estimation de la gêne fonctionnelle quotidienne à l'aide d'une échelle visuelle analogique et de la présence d'une sensation de limitation de l'ouverture buccale,
- au niveau esthétique par l'estimation de la gêne esthétique quotidienne à l'aide d'une échelle visuelle analogique.

Le niveau de satisfaction des patients vis-à-vis de la prise en charge chirurgicale est également recherché.

F. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type ou par la médiane et l'intervalle inter-quartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les changements des mesures post-opératoires par rapport aux mesures pré-opératoires ont été estimés sur l'ensemble des mesures disponibles à l'aide d'un modèle de régression linéaire mixte avec un effet aléatoire « patient » ; la différence entre les moyennes (post-opératoires vs. pré-opératoires) et l'intervalle de confiance à 95% ont été dérivés du modèle comme taille d'effet.

La présence d'une limitation de l'ouverture buccale a été comparée entre le pré-opératoire et le post-opératoire à l'aide d'un modèle de régression mixte généralisé avec un effet aléatoire « patient » ; l'odds-ratio (post-opératoire vs. pré-opératoire) et son intervalle de confiance à 95% ont été dérivés du modèle comme taille d'effet.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

III. RÉSULTATS

Entre janvier 2015 et janvier 2020, sur 19 patients éligibles, 13 patients ayant bénéficié d'un ou plusieurs protocoles de lipofilling ont pu être inclus dans notre étude.

Parmi les 12 patients inclus dans l'étude de Devinck *et al*, 4 ont été perdus de vue au cours du suivi. Les 8 autres patients ont pu être inclus, ainsi que 5 nouvelles patientes rétrospectivement.

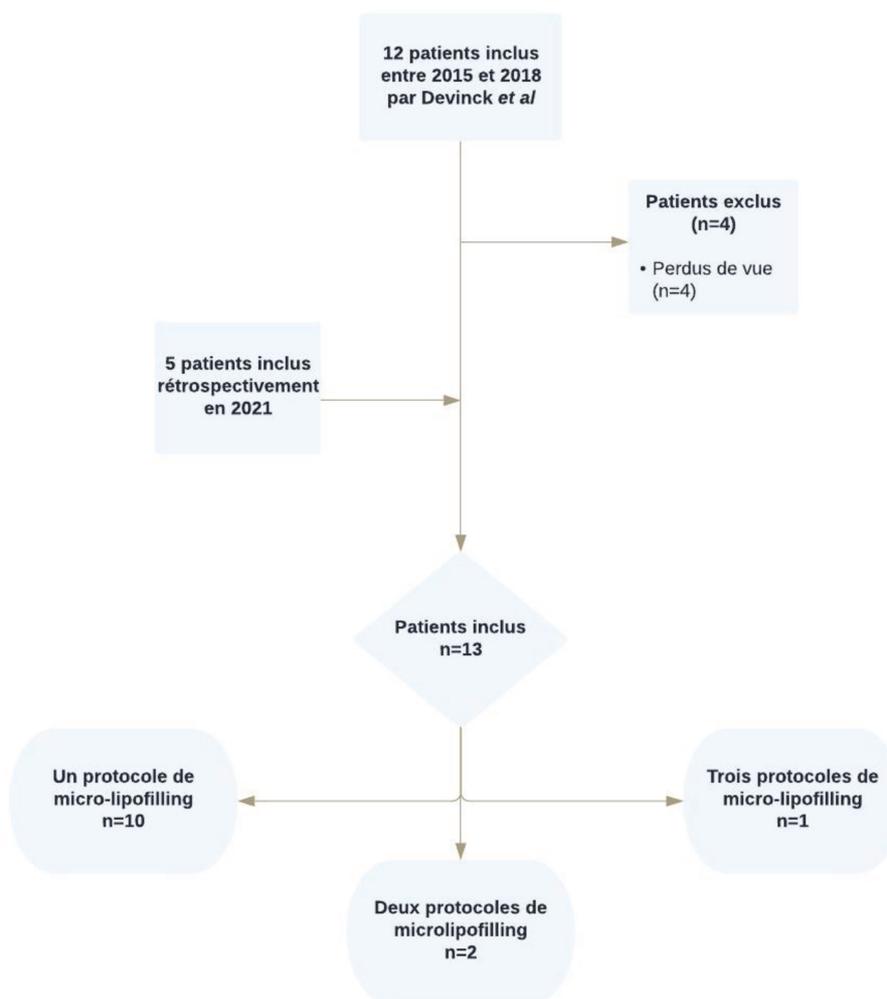


Figure 12 : Flow-chart de l'étude

A. Données démographiques

Notre série était exclusivement féminine. L'âge moyen au moment du suivi était de 54,9 ans [\pm 9,2, 41-75].

On note la présence d'un tabagisme actif chez 15,4% des patientes (2 patientes), d'un tabagisme sevré chez 30,8% (4 patientes) et l'absence de tabagisme chez 53,8% (7 patientes).

B. Données liées à la sclérodermie

La sclérodermie était principalement de forme limitée dans notre série avec 8 patientes atteintes d'une forme limitée (61,5%) et 5 d'une forme diffuse (38,5%).

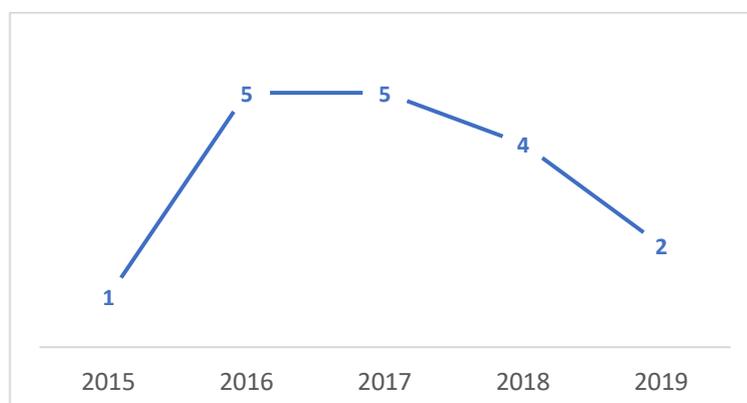
Le score de Rodnan modifié moyen était de 6,8 [\pm 4,8, 1-14].

La durée moyenne d'évolution de la pathologie avant le geste chirurgical était de 16,8 années [\pm 10,4, 3-38].

Le score MHISS post-opératoire moyen était de 29,5 [\pm 6,4, 20-40].

C. Analyse de la prise en charge chirurgicale

Dans notre série, 17 protocoles de lipofilling ont été réalisés.



Graphique 1 : Répartition temporelle des protocoles réalisés

Dix patientes ont bénéficié d'un protocole unique (76,9%), deux patientes de 2 protocoles (15,4%) et une patiente de 3 protocoles (7.7%).

La quantité totale moyenne de lipofilling était de 19.2 cc [\pm 4,2, 14-27,2].

- **Traitement de la sphère orale**

Concernant le traitement de la sphère orale, la quantité moyenne injectée au niveau de la lèvre blanche supérieure était de 1,075 cc, de la lèvre blanche inférieure de 0,7875 cc, de la lèvre rouge supérieure de 3,3 cc et de la lèvre rouge inférieure de 2,9125 cc.

L'ensemble de ces résultats est résumé *Tableau n°3*.

	Lèvre blanche supérieure		Lèvre blanche inférieure		Lèvre rouge supérieure		Lèvre rouge inférieure	
	<i>Droite</i>	<i>Gauche</i>	<i>Droite</i>	<i>Gauche</i>	<i>Droite</i>	<i>Gauche</i>	<i>Droite</i>	<i>Gauche</i>
Moyenne	0,5375	0,5375	0,39375	0,39375	1,65	1,65	1,45625	1,45625
Ecart-type	+/- 0,4385 7012	+/- 0,43857 012	+/- 0,3613 66763	+/- 0,361366 763	+/- 0,5926 6348	+/- 0,59266 348	+/- 0,57442 2264	+/- 0,57442 2264
Minimum	0	0	0	0	0	0	0	0
Maximum	2	2	1,7	1,7	2,5	2,5	2	2

Tableau 3 : Quantités moyennes de lipofilling utilisées pour le traitement de la sphère orale

- **Traitement du bas du visage**

Concernant le traitement du bas du visage, les trois principaux sites d'injection étaient représentés par le menton, les rides d'amertumes et les sillons nasogéniens.

La quantité moyenne injectée au niveau des sillons nasogéniens était de 1,8375 cc, des rides d'amertume de 0,3625 cc et du menton de 2,675 cc.

L'ensemble de ces résultats est résumé *Tableau n°4*.

	Sillon nasogénien		Ride d'amertume		Menton	
	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche
Moyenne	0,91875	0,91875	0,18125	0,18125	1,3375	1,3375
Ecart-type	0,353939 878	0,3539398 78	0,240361 057	0,2403610 57	1,0172727 02	1,017272 702
Minimum	0	0	0	0	0	0
Maximum	1,8	1,8	0,7	0,7	4	4

Tableau 4 : Quantités moyennes de lipofilling utilisées pour le traitement du bas du visage

- **Traitement du haut du visage**

Concernant le traitement du haut du visage, les trois principaux sites d'injection étaient représentés par les joues, les pommettes et les tempes.

La quantité moyenne injectée au niveau des joues était de 2,8625 cc, des pommettes de 2,375 cc et des tempes de 0,5625 cc.

L'ensemble de ces résultats est résumé *Tableau n° 5*.

	Joue		Pommette		Tempe	
	Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche
Moyenne	1,4312 5	1,43125	1,1875	1,1875	0,28125	0,28125
Ecart- type	1,1295 56744	1,1295567 44	0,98162811 2	0,98162811 2	0,4666620 2	0,4666620 2
Minimum	0	0	0	0	0	0
Maximum	3	3	3	3	1,5	1,5

Tableau 5 : Quantités moyennes de lipofilling utilisées pour le traitement du haut du visage

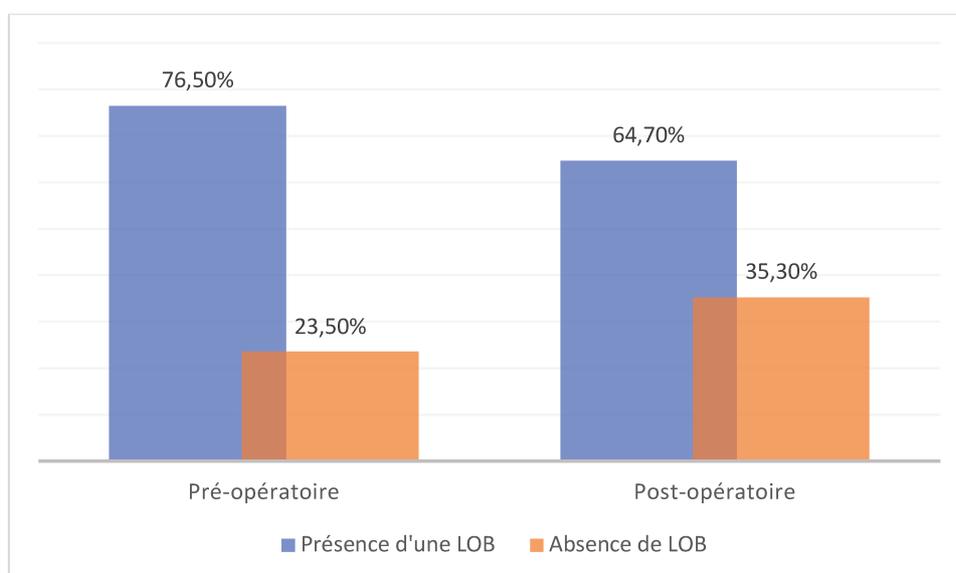
Nous n'avons recueilli aucun évènement indésirable grave dans les suites du lipofilling, uniquement une plainte pour irrégularité au niveau de la zone de prélèvement ainsi qu'une kératite superficielle unilatérale résolutive sous soins locaux simples, probablement liée à une mauvaise occlusion oculaire lors du geste.

D. Analyse des résultats post-opératoires à long terme

Le temps de suivi moyen était de 33,9 mois \pm 17,7 avec 7 mois de suivi minimum et 64 mois de suivi maximum.

1. Analyse fonctionnelle

Une sensation de limitation de l'ouverture buccale (LOB) était retrouvée dans 76,5% des cas en pré-opératoire. Il existe une amélioration non significative de celle-ci avec une baisse de 11,8% de sa prévalence au-delà de 6 mois post-opératoire ($p=0,3699$).



Graphique 2 : Évolution de la sensation de limitation d'ouverture buccale après lipofilling

Il existe une augmentation significative de la distance inter-labiale à long terme avec un gain moyen de 4,7 mm ($p=0,0243$). La distance inter-incisive reste, elle, relativement stable, avec un gain moyen de 0,6 mm ($p=0,8025$).

	Pré- opératoire	A distance	<i>p value</i>
Distance inter-labiale (millimètres)			
Moyenne	39,2 ± 8,6	43,9 ± 7,0	0.0243
Minimum	14,0	33,0	
Maximum	52,0	58,0	
Distance inter-incisive (millimètres)			
Moyenne	33,0 ± 8,0	33,6 ± 5,7	0,8025
Minimum	14,0	25,0	
Maximum	45,0	45,0	

Tableau 6 : Comparaison des mesures distance inter-labiale et distance inter-incisive pré et post-opératoires

Concernant l'évaluation subjective de l'atteinte fonctionnelle, la gêne pré-opératoire était évaluée, en moyenne, à $5,6 \pm 2,6$ à l'aide d'une échelle visuelle analogique.

Il existe une diminution non significative de ce score EVA, évalué en moyenne à $4,5 \pm 2,5$ à distance ($p=0,1448$).

	Pré- opératoire	A distance	<i>p value</i>
EVA fonctionnelle			
Moyenne	5,6 ± 2,6	4,5 ± 2,5	0,1448
Minimum	0,0	0,0	
Maximum	10,0	8,0	

Tableau 7 : Comparaison des mesures EVA fonctionnelle pré et post-opératoires

2. Analyse esthétique

Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre ces différentes variables :

- Hauteur de lèvre blanche pré-opératoire et hauteur de lèvre blanche post-opératoire ($p=0,0619$),

- Hauteur de lèvre rouge supérieure pré-opératoire et hauteur de lèvre rouge supérieure post-opératoire ($p=0,3060$),
- Hauteur de lèvre rouge inférieure pré-opératoire et hauteur de lèvre rouge inférieure post-opératoire ($p=0,3509$).

La tendance à l'augmentation de ces variables est très faible à long terme avec un gain moyen de 1,4mm pour la lèvre blanche ($p=0,0619$), 0,3mm pour la lèvre rouge supérieure ($p=0,3060$) et 0,4 mm pour la lèvre rouge inférieure ($p=0,3509$).

	Pré-opératoire	A distance	<i>p value</i>
Hauteur lèvre blanche			
Moyenne	16,4 ± 3,0	17,8 ± 2,8	0,0619
Minimum	10,0	10,0	
Maximum	20,0	20,0	
Hauteur lèvre rouge supérieure			
Moyenne	4,1 ± 1,5	4,4 ± 1,5	0,3060
Minimum	1,0	2,0	
Maximum	6,0	7,0	
Hauteur lèvre rouge inférieure			
Moyenne	4,7 ± 1,7	5,1 ± 1,5	0,3509
Minimum	2,0	3,0	
Maximum	8,0	9,0	

Tableau 8 : Comparaison des mesures hauteur de lèvre blanche, hauteur de lèvre rouge supérieure et hauteur de lèvre rouge inférieure pré et post-opératoires

Concernant l'évaluation subjective de la gêne esthétique, la gêne pré-opératoire était importante, évaluée en moyenne à 6,8 ± 1,8 à l'aide d'une échelle visuelle analogique. Cette gêne reste relativement stable à long terme avec une gêne post-opératoire moyenne évaluée à 6,9 ± 1,4.

	Pré opératoire	A distance	<i>p value</i>
EVA esthétique			
Moyenne	6,8 ± 1,8	6,9 ± 1,4	0,8894
Minimum	4,0	5,0	
Maximum	10,0	10,0	

Tableau 9 : Comparaison des mesures EVA esthétique pré et post-opératoire

3. Satisfaction des patients

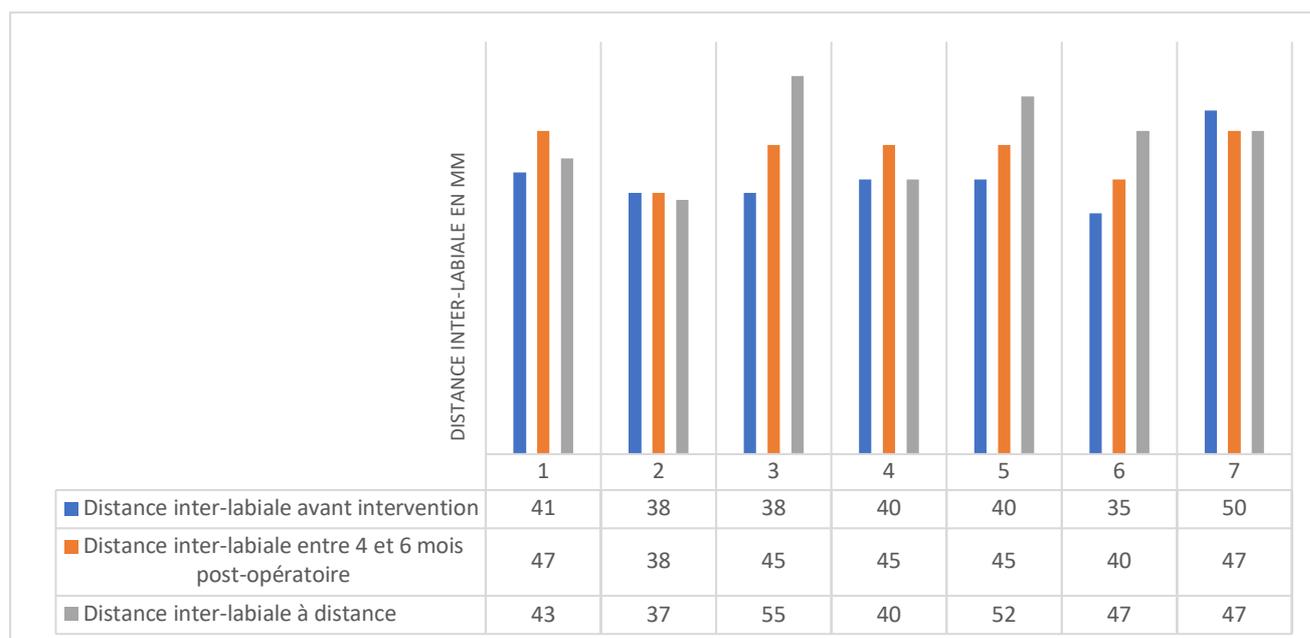
Le taux de satisfaction global vis-à-vis de la procédure est de 94,1% dans notre étude et 12 patientes sur 13 se disent favorables à la réalisation d'un nouveau protocole de micro-lipofilling.

4. Comparaison aux résultats de l'étude de Devinck *et al*

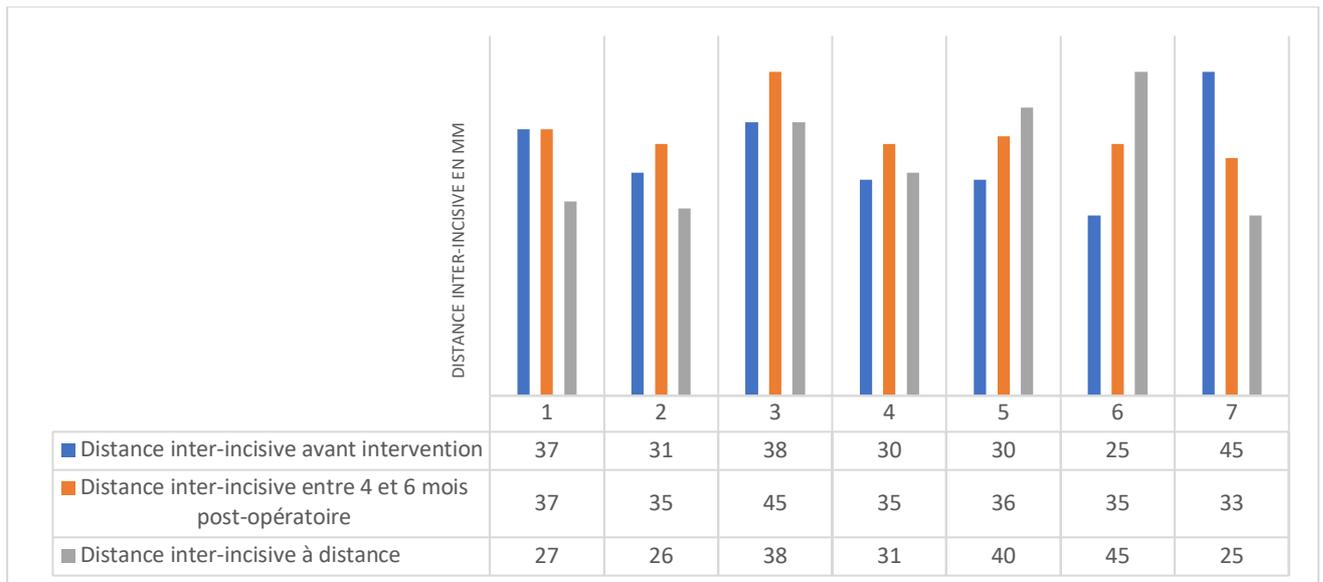
Parmi les 12 patients inclus dans l'étude de Devinck *et al*, 8 ont pu être inclus dans notre étude. Les données à six mois post-opératoire étaient manquantes pour l'une des patientes.

a) Sur le plan fonctionnel

L'évolution des mesures distance inter-labiale et distance inter-incisive est difficile à appréhender, les délais d'évaluation à distance étant très hétérogènes (de 18 à 64 mois). De plus, les patientes n°5 et n°7 ont bénéficié de 2 protocoles de micro-lipofilling et la patiente n°6 de trois protocoles, expliquant l'augmentation plus importante de la majorité de variables. L'ensemble des mesures est représenté *Graphiques 4 et 5*.



Graphique 3 : Évolution à long terme de la mesure distance inter-labiale



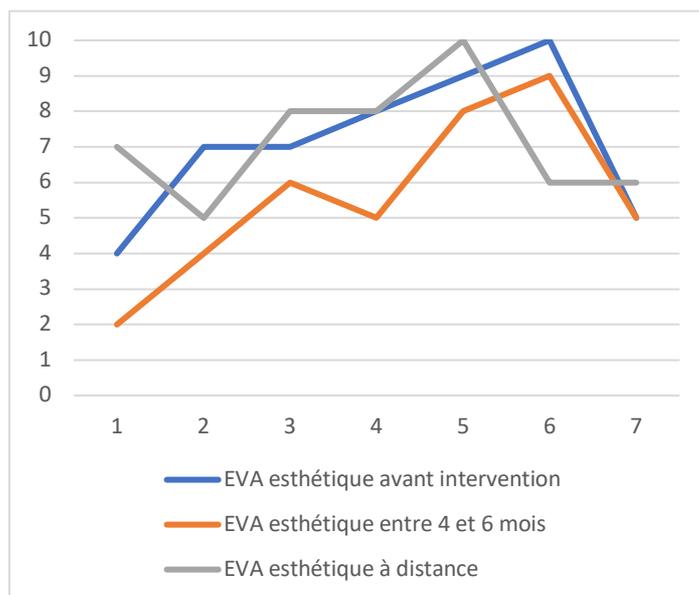
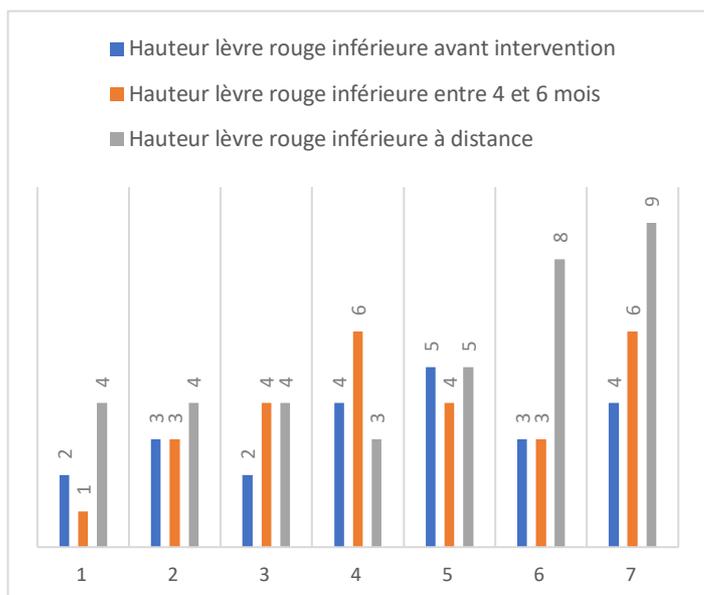
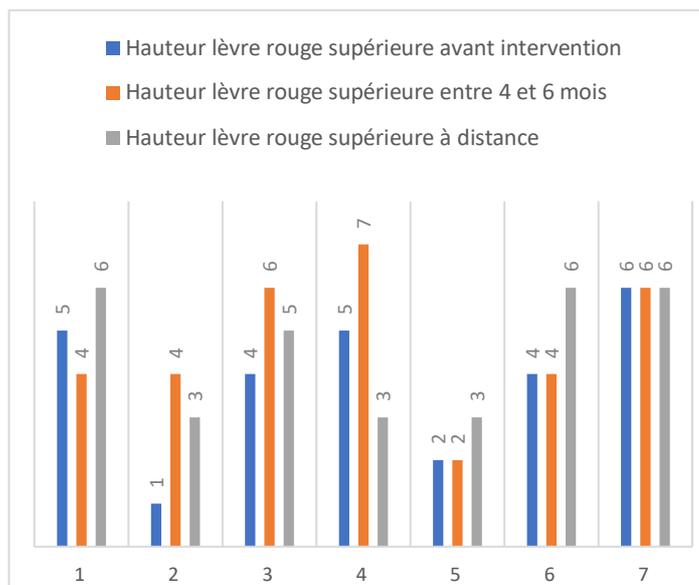
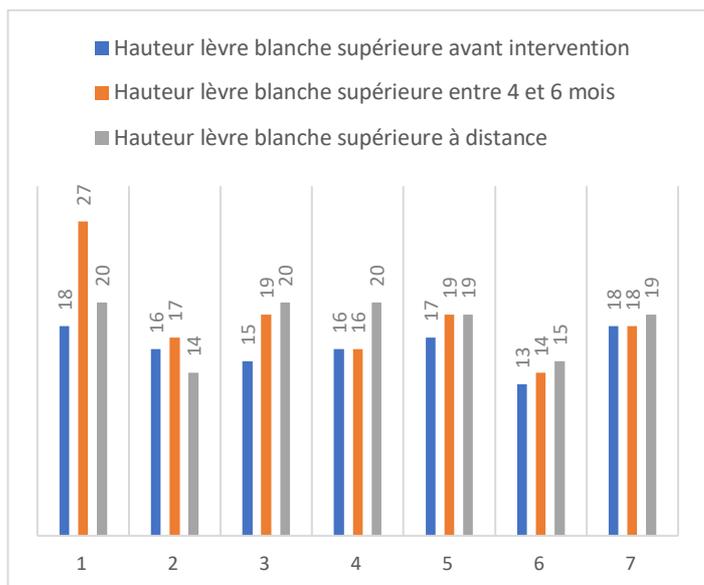
Graphique 4 : Évolution à long terme de la mesure distance inter-incisive

Concernant l'évaluation subjective de la gêne fonctionnelle, la diminution du score EVA après lipofilling observée entre 4 et 6 mois est maintenue au long terme pour la majorité des patientes.



Graphique 5 : Évolution à long terme de la gêne fonctionnelle évaluée par score EVA

b) Sur le plan esthétique



Graphiques 6,7,8 et 9 : Évolution à long terme de la hauteur de lèvre blanche, de lèvre rouge supérieure, de lèvre rouge inférieure et de la gêne esthétique évaluée par score EVA

Cette comparaison nous permet d'observer un effet volumateur labial faible mais maintenu au long terme chez la majorité des patientes ayant été inclus lors de notre précédente étude. En revanche, la gêne esthétique à distance a tendance à se superposer à celle initiale.

IV. DISCUSSION

A notre connaissance, notre étude est la seule à évaluer le bénéfice à long terme du traitement de la fibrose péri-orale par lipofilling chez les patients atteints de sclérodémie systémique, avec un temps de recul moyen d'environ 3 ans.

A. Analyse des résultats

A l'image des publications précédentes, notre étude retrouve une tendance à l'amélioration fonctionnelle avec une diminution non significative de la sensation de limitation d'ouverture buccale, une augmentation significative de la distance inter-labiale et non significative de la distance inter-incisive ainsi qu'une diminution non significative de la gêne fonctionnelle après traitement par micro-lipofilling. Cette amélioration semble se maintenir plusieurs années après traitement.

Concernant l'aspect esthétique, nous retrouvons un effet volumateur trophique relativement faible et une absence d'amélioration de la gêne esthétique à long terme.

Bien que l'amélioration fonctionnelle soit le critère de choix pour le chirurgien, le lipofilling n'ayant pas vocation de remplissage au niveau labial, la principale plainte recueillie auprès des patientes concernait l'amélioration esthétique peu durable, avec un effet volumateur ne dépassant pas quelques mois post-opératoires. L'impression de perte de volume rapide est d'autant plus importante que l'œdème post-opératoire, majeur, se résorbe en quelques semaines.

La modification de l'apparence est l'une des caractéristiques de l'évolution de la ScS. L'atteinte du visage et des mains, parties du corps les plus exposées et utiles socialement, constitue un handicap important à l'origine d'une baisse de l'estime de soi et d'une détresse psychologique chez un grand nombre de patients.

Malgré ces conséquences, l'impact esthétique reste peu pris en compte, les atteintes d'organes constituant souvent la priorité lors de la prise en charge thérapeutique.

Cet aspect est retrouvé lors de notre étude avec un temps d'évolution de la pathologie avant traitement long, en moyenne 16,8 années.

Une prise en charge plus précoce pourrait permettre une amélioration plus importante voir une prévention de l'évolution locale de la pathologie et des phénomènes fibrotiques. Le service rendu serait à la fois fonctionnel et psychologique, par la prise en charge de la part esthétique de la pathologie et de son impact.

La majorité des patientes de cette étude n'ont bénéficié que d'un seul protocole de micro-lipofilling malgré leur satisfaction. Il serait intéressant d'évaluer si la répétition des protocoles permet d'obtenir une amélioration fonctionnelle et esthétique plus importante et durable.

B. Limites de l'étude

Bien que notre étude comporte un nombre de patients comparable aux séries retrouvées dans la littérature, sa principale limite reste son nombre de sujets faible. Cet échantillon de petite taille rend difficile les analyses statistiquement significatives ainsi que les analyses en sous-groupes.

Plusieurs paramètres justifieraient une analyse en sous-groupes :

- la gravité de l'atteinte cutanée, toutes les patientes n'étant pas au même stade évolutif de leur pathologie,
- la tabagisme,
- le nombre de protocoles réalisés, variant d'une patiente à l'autre,
- le délai d'évaluation post-opératoire, notre série présentant des délais d'évaluation très hétérogènes, allant de 7 mois à 64 mois post-opératoire.

Les mesures pré et post-opératoires constituant les critères de jugement principaux ont été réalisées par deux intervenants différents, pouvant entraîner une faible variation.

Concernant l'analyse fonctionnelle, malgré l'augmentation significative de la mesure distance inter-labiale, notre étude retrouve une amélioration fonctionnelle subjective évaluée par EVA non significative. Ce résultat nous montre que mobilité et handicap fonctionnel sont deux notions distinctes.

Cette nuance a été décrite par Mouthon *et al* lors de la validation du score MHISS [29], celui-ci n'étant pas toujours corrélé aux mesures objectives d'ouverture buccale.

Une comparaison entre les scores MHISS pré et post-opératoires aurait permis d'évaluer l'impact à long terme de notre protocole sur les difficultés quotidiennes rencontrées par les patients.

C. Analyse de la prise en charge chirurgicale

L'ensemble des protocoles a été réalisé par un seul et même chirurgien, expérimenté, limitant les biais liés à la technique chirurgicale et à sa maîtrise.

Malgré ses multiples avantages, la principale limite à l'utilisation de la greffe de graisse autologue est son taux de résorption variable et imprévisible, variant de 25% à 90% [64]. Ces résultats variables sont notamment liés à l'absence de technique chirurgicale « standardisée ».

1. Site donneur

Dans notre étude, l'ensemble des prélèvements ont été réalisés au niveau de la face interne des genoux, site donneur facilement accessible et source de tissu adipeux chez des patientes présentant un IMC souvent faible.

La revue de la littérature suggère qu'il n'existe pas de réelle différence de survie de la greffe de tissu adipeux en fonction des différents sites de prélèvement, in vitro et in vivo [65-67].

L'équipe de Padoin *et al* rapporte cependant, lors d'une étude réalisée après lipoaspiration de 25 patientes, une concentration en cellules souches adipeuses (ADSCs) significativement plus élevée de la graisse prélevée au niveau de la partie inférieure de l'abdomen et de la face interne des cuisses, comparée aux autres zones anatomiques échantillonnées [68].

Plus récemment, l'équipe de Tsekouras *et al* reportait une quantité en cellules de la FVS significativement plus élevée dans le tissu adipeux de la face externe de la cuisse comparé à d'autres sites (abdomen, face interne de cuisse et de genou) ainsi qu'un nombre significativement plus élevé d'ADSCs dans celui des faces internes et externes de cuisses, lors d'une étude portant sur 40 femmes donneuses [69].

En 2014, Geissler *et al* suggère que le choix du site donneur optimal doit tenir compte de l'âge du patient. Lors de l'étude, menée chez 24 patients, une meilleure viabilité des adipocytes de la partie abdominale basse était retrouvée chez les patients de moins de 45 ans, en comparaison aux plus de 45 ans [70].

2. Préparation du site donneur

Dans notre étude, une infiltration locale du site donneur à la xylocaïne adrénalinée 1% était utilisée uniquement lorsque le geste se déroulait sous sédation.

L'infiltration préalable au prélèvement présente de nombreux avantages tels que la facilitation de celui-ci, la diminution du risque hémorragique et la réduction des douleurs post-opératoires [71].

Les données de la littérature concernant l'impact de cette infiltration sur la viabilité du tissu adipeux sont contradictoires.

Plusieurs études suggèrent que l'infiltration de certains anesthésiques locaux, dont la lidocaïne, altère la viabilité et la différenciation des adipocytes [72,73].

Cependant, lorsque nous nous penchons sur la revue de la littérature réalisée en 2015 par Strong et al, présentée *figure 13*, l'utilisation de l'infiltration ne semble pas altérer la viabilité des adipocytes et, dans certaines études, semble même avoir tendance à l'améliorer [49].

Table 2. Studies Investigating the Effects of Harvest-Site Preparation

Reference	Analysis Type	Primary Objective	Detailed Methods	Results
Moore et al., 1995 ²⁹	In vitro	Compare saline, lidocaine, and lidocaine/epinephrine	Saline, lidocaine, or lidocaine/epinephrine exposure; SAL; processed by centrifugation at 450 g for 5 min; SVF cell isolation was performed with collagenase for 1 hr at 37°C and exposed to lidocaine	Adipose tissue exposed to saline, lidocaine, and lidocaine/epinephrine exposure demonstrated no difference in cell viability; SVF cells treated with lidocaine demonstrated diminished cell attachment and differentiation, but the effects are reversible with washing
Keck et al., 2010 ³²	In vitro	Compare bupivacaine, mepivacaine, ropivacaine, articaine/epinephrine, and lidocaine	Excision of adipose tissue; SVF cell isolation was performed followed by exposure to bupivacaine, mepivacaine, ropivacaine, articaine/epinephrine, or lidocaine	Highest cell viability was bupivacaine > mepivacaine and ropivacaine > lidocaine > articaine/epinephrine; adipogenic differentiation was high among all groups except for articaine/epinephrine
Agostini et al., 2012 ²⁸	In vitro	Compare dry technique with lidocaine/epinephrine	Dry technique or lidocaine/epinephrine exposure; hand-held syringe aspiration	Adipocytes obtained from lidocaine/epinephrine adipose tissue showed greater surface area and viability; no difference in architecture of adipocytes
Shoshani et al., 2005 ³¹	In vivo animal experiments	Compare saline and lidocaine/epinephrine	Saline or lidocaine/epinephrine exposure; SAL; processed by centrifugation at 1500 rpm (377 g) for 5 min; processed lipoaspirates were implanted into CD-1 nude mice and assessed after 15 wk	No difference between saline or lidocaine/epinephrine in weight, volume, or histology of xenografts (e.g., fibrosis, inflammation, cyst, integrity)
Livaoglu et al., 2012 ³⁰	In vivo animal experiments*	Compare saline, lidocaine/epinephrine, and prilocaine	Saline, lidocaine/epinephrine, or prilocaine exposure; excision of adipose tissue; adipose tissue was implanted into rats and assessed after 26 wk	No difference between the groups in weight and volume of grafts

SAL, suction-assisted lipectomy; SVF, stromal vascular fraction.

*Indicates source of tissue is from rat.

Figure 13 : Revue de la littérature réalisée par Strong et al sur l'impact de l'infiltration sur le tissu adipeux

3. Prélèvement et impact de la centrifugation

Dans notre étude, le prélèvement était réalisé manuellement, à la seringue, puis centrifugé à 2000 tours/minutes pendant 30 secondes.

La centrifugation est l'une des techniques de purification de greffe de graisse autologue les plus utilisées par les chirurgiens plasticiens et présente plusieurs avantages [49].

Elle permet, après prélèvement à la seringue, d'éliminer les éléments de l'infiltration ainsi que les débris cellulaires, pouvant avoir un effet délétère au long terme sur la prise de greffe [74]. Elle permet également de concentrer le prélèvement en cellules souches adipeuses [75].

Plusieurs études montrent l'impact négatif d'une vitesse de centrifugation trop élevée sur la viabilité des adipocytes [76-77]. Cependant, dans le cadre de la centrifugation après lipoaspiration manuelle à la seringue, Hoareau *et al* ainsi que Pulsfort AK *et al* n'ont montré aucun effet significatif de la vitesse de centrifugation sur la viabilité ou le poids des greffons. Ces résultats sont probablement liés à la technique de prélèvement, moins traumatique qu'un prélèvement assisté [78,79].

Lorsque l'on s'intéresse à la technique de « purification » du lipofilling, certaines études suggèrent que les techniques maintenant les plus grandes concentrations en FVS et cellules souches adipeuses amélioreraient viabilité et prise de greffe. Pfaff *et al.* ont ainsi observé que les prélèvements traités par gaz de coton Telfa contenaient un nombre d'ADSCs plus important que ceux traités par centrifugation [80].

Cette technique pourrait être utilisée afin de concentrer les préparations en ADSCs mais son principal inconvénient reste le temps de mise en place long au bloc opératoire.

4. Temps de réinjection

Malgré le respect des règles de réinjection décrites précédemment, l'effet trophique et volumateur au niveau labial reste faible à long terme dans notre étude avec un gain moyen de 1,4mm au niveau de la lèvre blanche, 0,3mm au niveau de la lèvre rouge supérieure et 0,4mm au niveau de la lèvre rouge inférieure.

Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature où l'importance du site receveur est prouvée.

Mojallal *et Al* ont démontré que les résultats à distance d'un lipofilling facial étaient significativement différents en fonction de la sous-unité esthétique traitée, avec des résultats significativement moins bons au niveau labial supérieur et labial inférieur [81]. Ces résultats pourraient être liés à la compartimentalisation du tissu graisseux sous cutané au niveau du visage. Ces compartiments, décrits par Rohrich et Pessa en 2007, évoluent de façon indépendante et pourraient avoir des réponses différentes au transfert autologue de tissu adipeux [40].

Autre facteur que la région anatomique traitée, la vitesse de réinjection peut également avoir un effet sur la viabilité des adipocytes, avec un taux de prise de greffe plus important lors d'une réinjection plus lente (de l'ordre de 0,5 à 1 ml par seconde) [82].

Lors de notre étude, la réinjection a été réalisée à l'aide de canules de 20 et 23G. L'impact du diamètre des canules de réinjection fait encore l'objet de débats. SR Coleman préconise une réinjection à l'aide de canules de 17G. Cependant, différentes études prouvent que l'utilisation de canules de plus petit diamètre n'altère pas la viabilité cellulaire :

- Erdim *et al* ne montrent aucune différence concernant la viabilité cellulaire lors de la réinjection via des canules de 14, 16 ou 20 G [83].
- Nguyen *et al* ne montrent aucune différence histologique du tissu adipeux réinjecté via des canules de 20, 23 et 25G comparé à la technique de Coleman. Après expérimentations sur modèles murins, aucune différence concernant la prise de greffe et la néo-vascularisation n'était retrouvée [63].

D. Alternatives au lipofilling

Plusieurs alternatives au lipofilling seul sont retrouvées dans la littérature afin de traiter la fibrose péri-orale dans le cadre de la sclérodermie systémique.

1. Plasma riche en plaquettes (PRP)

Les plaquettes jouent un rôle important dans la réparation et la régénération de différents tissus via l'activation et la sécrétion, par dégranulation, de facteurs de croissance et cytokines stockées dans leurs granules alpha (TGF, VEGF, FGF, PDGF, cytokines, et protéines) [84].

Le plasma riche en plaquettes est une solution dérivée d'un prélèvement sanguin, obtenue par processus de centrifugation. Son processus d'obtention est schématisé *Figure 14*.

On retrouve dans la littérature plusieurs applications cliniques à ce PRP comme le traitement des tendinopathies, d'ulcérations, de l'alopecie et plus récemment le rajeunissement facial [85,86].

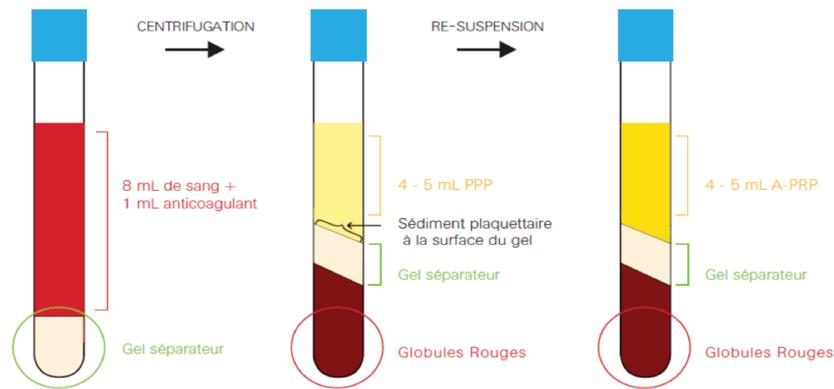


Figure 14 : Schématisation de la préparation du PRP à l'aide du dispositif RegenLab

Indépendamment l'un de l'autre, PRP et greffe de graisse autologue semblent tous deux avoir un rôle à jouer dans la médecine régénérative ; l'ajout de PRP au transfert de graisse autologue a pour but, en agissant de façon synergique, d'en augmenter le taux de survie et d'améliorer qualité et trophicité cutanée [87,88].

Plusieurs hypothèses physiopathologiques permettent d'expliquer les effets bénéfiques de l'ajout de PRP au transfert de graisse autologue :

- l'effet pro-angiogénique de certains facteurs de croissance tels que le VEGF conduirait une néovascularisation plus importante au sein du greffon [89],
- l'effet anti-apoptotique de certaines cytokines bloquerait la dégénérescence des cellules adipeuses en vacuoles lipidiques et en kystes de cyto-stéatonecrose,
- l'effet anti-inflammatoire d'autres cytokines diminuerait l'arrivée de cellules inflammatoires telles que les fibroblastes et les macrophages et donc la formation de fibrose et de nécrose [90],
- l'effet sur la prolifération et la différenciation cellulaire, qui entraînerait prolifération et différenciation des cellules souches et des pré-adipocytes en adipocytes matures [91].

Dans la littérature, plusieurs études démontrent le bénéfice du lipofilling enrichi en PRP.

Au niveau mammaire, l'équipe de Gentile *et al* retrouvait un maintien de 69% de la restauration du volume tridimensionnel à 1 an d'un traitement combiné lipofilling et PRP contre 39% chez le groupe témoin traité par lipofilling seul [92].

Cette même observation a été faite au niveau facial par l'équipe de Cervelli *et al*. qui retrouvait un maintien de 70 % de la restauration du volume tridimensionnel après 1 an chez les patients traités par thérapie combinée, contre seulement 31 % chez les patients témoins, traités par lipofilling seul, dans une série d'indications variées. Cette étude a également montré, *in vitro*, une augmentation significative du nombre de cellules souches adipeuses après ajout de PRP, comparé aux cultures témoins, à 4 et 6 jours [93].

Dans le cadre de la ScS, Serratrice *et al* ont montré l'efficacité du traitement par PRP chez des souris nude avec lésions de sclérodémie induites par injections de bléomycine.

L'étude, menée en 2014, retrouvait une diminution significative des lésions de sclérose dermique après injection simple de PRP et des lésions de sclérose épidermique et dermique après injection de PRP + lipofilling [94].

L'équipe de Virzi *et al* a démontré les effets bénéfiques de l'utilisation du lipofilling enrichi en cellules de la fraction vasculaire stromale et PRP pour le traitement de la fibrose péri-orale et malaire. L'étude, menée sur 6 patients, retrouvait une amélioration de l'élasticité cutanée, de l'ouverture buccale, et de la vascularisation labiale avec augmentation de la densité capillaire et diminution des ectasies vasculaires à trois mois post-opératoire [95].

Concernant le résultat de ce traitement combiné à long terme, Philandrianos *et al* ont retrouvé après évaluation à 12 mois post-opératoire de 2 patientes ayant bénéficié d'un

traitement combiné par injection de PRP et micro-lipofilling une diminution du handicap facial estimé par le score MHISS, une augmentation de l'ouverture buccale évaluée par la distance inter-incisive ainsi qu'une diminution de l'épaisseur cutanée au niveau des zones traitées [96].

L'équipe de Blezien *et al* retrouve à un an post-opératoire d'un traitement micro-lipofilling et PRP une augmentation significative de l'ouverture buccale (+0,6 cm en moyenne), de l'épaisseur des lèvres rouges (+ 0,07cm pour la lèvre rouge inférieure soit une augmentation de 11,94% comparé à la valeur initiale et +0,05cm pour la lèvre rouge supérieure soit une augmentation de 8,47%) ainsi qu'une diminution du score MHISS (-5,28 points en moyenne), lors d'une étude menée sur 7 patientes [97].

En 2019, l'équipe de Daumas *et al.* propose l'utilisation du PRP dans le cadre de la ScS, couplée aux techniques de micro-lipofilling et nanofat [98].

L'association PRP-lipofilling pourrait donc être considérée comme une thérapie régénératrice prometteuse dans le cadre de la ScS. L'apport du PRP devra être évalué lors d'essais comparatifs à plus grande échelle afin d'en évaluer le véritable bénéfice.

2. Thérapie cellulaire et ADSCs

La thérapie cellulaire consiste en la restauration d'un tissu, d'un organe ou d'une fonction, à l'aide d'un apport de cellules vivantes humaines ou animales. Dans la majorité des cas, la thérapie cellulaire repose sur l'utilisation de cellules souches ou *stem cells*.

Les ADSCs présentent des propriétés similaires aux cellules souches mésenchymateuses retrouvées dans la moelle osseuse. Ces propriétés font d'elles des agents thérapeutiques prometteurs, notamment dans le cadre de la médecine régénératrice.

Leurs principaux avantages sont leur facilité d'obtention via la lipoaspiration, le tissu adipeux constituant une source importante de cellules souches mésenchymateuses (environ 40 fois plus qu'au niveau de la moelle osseuse [99]) ainsi que leur culture facilitée par une capacité d'adhérence au plastique.

Leur efficacité dans différents modèles de lésions tissulaires et maladies dysimmunitaires serait essentiellement liée à leur effet paracrine et à la production de molécules anti-inflammatoires, pro-angiogéniques et immunosuppressives favorisant, en lien avec des facteurs trophiques, la régénération du tissu receveur.

La ScS ne semble pas altérer le phénotype des ADSCs. Leur expression d'antigènes de surface, leur capacité d'adhésion, leurs propriétés angiogéniques ainsi que leur capacité de différenciation ont été étudiées par les équipes de Griffin M *et al* et Velier M *et al* et sont conservées, comparées aux cellules issues de sujets sains [100,101].

Ces ADSCs peuvent être utilisées de différentes manières, selon la stratégie thérapeutique :

- Non isolées, par simple réinjection de tissu adipeux purifié,
- Mélangées à la fraction vasculaire stromale, après isolement de celle-ci,
- Après culture cellulaire simple,
- Après culture et différenciation cellulaire.

L'équipe de Matsumoto *et al* introduit en 2006 le concept de lipofilling assisté par cellules souches adipeuses nommé « *Cell-assisted lipotransfer (CAL)* ». Les ADSCs préalablement isolées par voie enzymatique sont cultivées jusqu'à 7 jours avant d'être mélangées au lipoaspirat et injectées sur modèles animaux. L'étude menée montre que le CAL permet une augmentation de plus de 35% du taux de prise de greffe ainsi qu'une néoangiogénèse plus importante, comparé au lipofilling standard [102].

Dans le cadre de la ScS, l'équipe d'Onesti, M. G. *et al* compare en 2016 les effets du lipofilling simple et de l'injection d'ADSCs préalablement cultivées, pour le traitement de la fibrose péri-orale. Une amélioration significative du score MHISS et de l'ouverture buccale maximale ont été observées à un an post-opératoire pour les 2 protocoles, sans supériorité d'une technique par rapport à l'autre [103].

3. FVS et Nanofat

Ces dernières années la Fraction Vasculaire Stromale (FVS) apparait comme un produit de thérapie cellulaire innovant et bénéfique. Ses avantages sont multiples : facilement accessible, riche en cellules souches, progéniteurs et source d'activités biologiques multiples.

La méthode de référence d'extraction de la FVS s'effectue en plusieurs étapes : lavage au tampon phosphate salin afin d'éliminer les débris cellulaires, digestion à 37°C par collagénases afin d'extraire le mélange cellulaire, et centrifugation à 1500 tours/minute pendant 5 minutes pour séparer la FVS du tampon phosphate et des adipocytes.

En France, cette manipulation doit être réalisée dans un laboratoire de thérapie cellulaire agréé [104].

Certains dispositifs commerciaux permettent de réaliser cette digestion en circuit fermé au bloc opératoire, à l'aide d'enzymes protéolytiques. Cependant, le temps de manipulation long et leur coût important limite leur utilisation.

L'équipe de Serratrice *et al* montrait en 2014 une diminution significative de la sclérose dermique après injection de FVS ainsi qu'une diminution significative de la sclérose

dermique et épidermique après injection de lipofilling + FVS sur les lésions de sclérodémie induites par la bléomycine chez souris nude [94].

Chez l'homme, l'effet bénéfique de l'injection de FVS dans le cadre de la sclérodémie a été démontré lors de l'essai SCLERADEC, réalisé en 2013. Celui-ci avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'intérêt de l'injection de FVS autologue pour la prise en charge du handicap fonctionnel de la main. Les résultats ont mis en évidence une amélioration significative du score fonctionnel de la main de Cochin qui permet d'évaluer la partie variable du handicap global liée au handicap de la main, du score de Raynaud, du Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ) à 6 mois post-opératoire et une réduction du nombre d'ulcères à 12 mois post-opératoire [105].

En 2019, l'étude de Magalon *et al* compare le phénotype et les propriétés des cellules de la FVS des patients sclérodermiques à celles des sujets sains. Cette étude montre que la composition de la FVS n'est pas altérée par la ScS. Celle-ci conserve ses propriétés, malgré une légère diminution de ses capacités angiogéniques. Cet impact semble marginal et ne devrait pas limiter l'utilisation de cette thérapeutique selon les auteurs [106].

En 2013 l'équipe de Tonnard *et al* décrit la procédure de production de « nanofat » [107]. Le principe est de parvenir, à partir d'un prélèvement de micro-lipofilling, à une isolation de la FVS par procédé simple afin d'obtenir une solution à haute concentration en cellules souches mésenchymateuses.

Cette solution ne contient pas d'adipocytes viables.

Le concept de la greffe de nanofat, est d'injecter cette solution riche en cellules régénératrices et éléments extra-cellulaires contenus dans la FVS afin de stimuler le remode-

lage et la régénération des tissus receveurs. Le nanofat n'a en revanche pas de capacité de remplissage.

Cette technique de nanofat peut être réalisée seule ou en association à d'autres procédures telles que le lipofilling, le PRP, l'injection d'acide hyaluronique.

Le protocole de préparation consiste en un processus d'émulsification en deux étapes :

- la première étape consiste à faire passer vigoureusement la préparation de micro-lipofilling, préalablement prélevée, d'une seringue de 10 ml pleine à une seringue vide au travers d'un connecteur Luer-Lock de 2,4 mm,
- après trente passages, le même processus est répété au travers d'un connecteur Luer-Lok de 1,2mm pour trente autres passages.

Ce processus d'émulsification progressive permet de garantir la destruction de l'ensemble des adipocytes.

Suite à cette émulsification, la préparation obtenue est passée au travers d'un double filtre de 400 ou 600 microns.

La préparation est ensuite administrée par injections superficielles, à l'aide d'aiguilles de calibre 27 gauges.

De par sa forte concentration en FVS et ADCS, le nanofat apparaît comme une thérapeutique prometteuse dans le cadre de la ScS,

4. Acide hyaluronique

L'acide hyaluronique ou hyaluronane est un polysaccharide de la famille des glycosaminoglycanes de demi-vie courte, sans spécificité d'espèce ou de tissu, composant important de la matrice extra-cellulaire.

Sa synthèse est majoritairement réalisée par les fibroblastes du derme mais également par les kératinocytes logés dans l'épiderme.

Il présente un rôle majeur dans les propriétés mécaniques des tissus grâce à ses propriétés hygroscopiques, lui permettant de fixer jusqu'à 1000 fois son poids en eau et ses propriétés visco-élastiques.

L'acide hyaluronique ne constitue pas uniquement une molécule de remplissage. Il joue également, via ses produits de dégradation, un rôle dans les phénomènes inflammatoires, immunitaires et angiogéniques.

En effet, ses propriétés sont modulables en fonction de son poids moléculaire, les chaînes longues jouant un rôle de structuration de la matrice extra-cellulaire ainsi qu'un rôle anti-inflammatoire et les chaînes courtes un rôle sur la mobilisation cellulaire par production de cytokines pro-inflammatoires, via leur liaison aux récepteurs membranaires CD44.

L'acide hyaluronique joue donc un rôle de médiateur important lors du déclenchement de la réponse inflammatoire suite à une agression tissulaire. Au cours de cette agression, la production d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres entraîne une modification de la structure de l'acide hyaluronique et l'apparition de fragments de bas poids moléculaire qui vont interagir avec cellules dendritiques et leucocytes afin d'agir comme « signaux de danger ». Cette interaction entraîne une activation de l'immunité innée avec recrutement cellulaire et une modification de la perméabilité vasculaire.

Conséquence de l'activation non contrôlée des fibroblastes, l'étude de Yoshizaki A et al montre chez les patients sclérodermiques [108] :

- des taux sériques d'acide hyaluronique plus élevés comparé aux témoins sains,
- une corrélation entre le taux d'acide hyaluronique et la sévérité de la pathologie avec des manifestations cliniques et des anomalies immunologiques plus importantes à taux élevé,

- une expression accrue d'acide hyaluronique au niveau de la peau sclérosée des patients atteints de ScS comparée aux patients sains.

Actuellement, l'acide hyaluronique représente le produit de comblement le plus utilisé afin de traiter les pertes de volume au niveau facial en France.

La majorité des acides hyaluroniques injectables sont obtenus par fermentation bactérienne à partir de cultures de bactéries modifiées (*Streptococcus equi*), l'extraction tissulaire (notamment à partir des crêtes de coq) étant quasi abandonnée devant les difficultés de purification et le risque de réaction allergique.

Afin de diminuer les phénomènes de dégradation enzymatique par hyaluronidases et d'augmenter la durée de vie in situ, une réticulation entre les différentes molécules d'acide hyaluronique est mise en place. L'agent réticulant le plus utilisé est le BDDE (butanédiol diglycidyl ether) dont les taux varient selon les fabricants et les produits.

L'utilisation de l'acide hyaluronique apparaît comme une option attrayante dans le cadre de la ScS. Ses capacités de remplissage, son pouvoir hydratant, sa durée de vie pouvant se prolonger jusqu'à 18 mois et le caractère très peu invasif de l'injection permettraient une amélioration esthétique simple et durable, difficile à obtenir à l'aide d'autres techniques.

Cependant, les pathologies auto-immunes actives constituent, en France, l'une des principales contre-indications à son utilisation comme produit de comblement, raison pour laquelle aucune étude n'évalue son efficacité pour le traitement de la sphère orale dans le cadre de la ScS.

La principale raison mise en évidence par les laboratoires est le potentiel de réactivation locale de la pathologie avec un risque d'apparition de nodules ou granulomes inflammatoires.

Nodules et granulomes font partie des réactions locales retardées, pouvant apparaître plusieurs semaines voir plusieurs mois après injection. Leur formation peut être liée à un phénomène immunologique, impliquant une réaction médiée par les lymphocytes T spécifiques d'un antigène de la préparation ou non immunologique, par production de cytokines pro-inflammatoires en réaction à l'injection [109].

En cas de pathologie stable et d'absence de poussée inflammatoire récente, une injection peut être réalisée après réalisation d'un double test négatif. Celui-ci consiste en deux injections intra-dermiques de 0,1 ml d'un AH sur la face antérieure de l'avant-bras, réalisées à quinze jours d'intervalle, et contrôlées à J3 et six semaines.

Toute réaction colorée, érythème persistant ou sensation prurigineuse est considéré comme un test positif et contre-indique le traitement par acide hyaluronique.

Une étude italienne menée en 2019 évalue l'efficacité du traitement de la fibrose péri-orale par injections d'acide hyaluronique associé au PRP, dans le cadre de la ScS, avec un recul de 2 ans. Lors de cette étude, trois injections étaient réalisées à environ 15 jours d'intervalle. Une amélioration esthétique avec une augmentation de l'épaisseur de la lèvre supérieure et de la lèvre inférieure ainsi qu'une amélioration fonctionnelle avec une augmentation de l'ouverture de bouche maximale ont été retrouvées en post-opératoire immédiat et à distance [110]. Aucun effet indésirable grave n'était reporté au terme des 24 mois de suivi.

Cependant, aucune étude n'évalue le bénéfice du traitement de la fibrose orale et péri-orale par acide hyaluronique seul.

CONCLUSION

Notre étude montre que le traitement de la fibrose péri-orale par transfert de graisse autologue, dans le cadre de la sclérodermie systémique, apporte une amélioration fonctionnelle objective et subjective à long terme.

En revanche, l'amélioration esthétique reste relativement brève, diminuant fortement après quelques mois post-opératoires, dans le cadre de cette pathologie évolutive.

Malgré le caractère invasif, plusieurs arguments nous incitent à valider l'utilisation du lipofilling dans le cadre de la ScS : l'apport d'un bénéfice fonctionnel à long terme, l'utilisation d'une technique chirurgicale simple avec une prise en charge ambulatoire, l'absence de complication post-opératoire grave recueillie au cours des deux études menées dans notre service et le taux de satisfaction élevé des patientes vis-à-vis de la procédure et du résultat.

Les résultats à long terme devront quant à eux être confirmés à l'aide d'une cohorte de plus grande ampleur, au cours d'une étude prospective avec suivi régulier.

A l'avenir, les alternatives suivantes pourraient permettre une amélioration des résultats obtenus :

- la mise en place d'un traitement préventif, permettant de limiter l'évolution locale de la pathologie,
- la répétition des traitements afin de maintenir le bénéfice obtenu,
- l'association du lipofilling aux nouvelles thérapeutiques telles que le PRP, le nanofat,
- l'utilisation de thérapies cellulaires prometteuses: *Cell assisted lipotransfer* et fraction vasculaire stromale.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9(5):A311-8,
- [2] Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins, Sclérodémie Systémique HAS;2020 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-11/pnds__sclerodermie_web.pdf,
- [3] El Adssi H, Cirstea D, Virion JM, Guillemin F, de Korwin JD. Estimating the prevalence of systemic sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Apr;42(5):530-8,
- [4] Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillemin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Sep;43(9):1129-37,
- [5] Adigun R, Goyal A, Bansal P, Hariz A. Systemic Sclerosis. 2020 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 28613625.
- [6] Allanore Y. Physiopathologie de la sclérodémie systémique [Pathophysiology of systemic sclerosis]. *Med Sci (Paris).* 2016 Feb;32(2):183-91,
- [7] Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;44(6):1359-62,
- [8] Allanore Y, Dieude P, Boileau C. Genetic background of systemic sclerosis: autoimmune genes take centre stage. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Feb;49(2):203-10,
- [9] Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol.* 2015 Sep;37(5):463-73
- [10] Marangoni RG, Lu TT. The roles of dermal white adipose tissue loss in scleroderma skin fibrosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Nov;29(6):585-590.

- [11]** Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980 May;23(5):581-90,
- [12]** Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, Hatron PY. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol.* 2007 Dec;34(12):2423-30. Epub 2007 Nov 1,
- [13]** Mouthon L, Carpentier PH, Lok C, Clerson P, Gressin V, Hachulla E, Bérezné A, Diot E, Khau Van Kien A, Jegou P, Agard C, Duval-Modeste AB, Sparsa A, Puzenat E, Richard MA; ECLIPSE Study Investigators. Ischemic digital ulcers affect hand disability and pain in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2014 Jul;41(7):1317-23,
- [14]** Legendre P, Mouthon L. Hypertension artérielle pulmonaire des connectivites [Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases]. *Presse Med.* 2014 Sep;43(9):957-69,
- [15]** Meier FM, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, Allanore Y, Distler O, Riemekasten G, Valentini G, Müller-Ladner U; EUSTAR Co-authors. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug;71(8):1355-60,
- [16]** Hachulla E, Dubucquoi S. Intérêt des anticorps antinucléaires pour le diagnostic, la classification et le pronostic de la sclérodémie systémique [Nuclear auto-antibodies: a useful tool for the diagnosis, the classification and the prognosis of systemic sclerosis]. *Rev Med Interne.* 2004 Jun;25(6):442-7,
- [17]** Van Den Hoogen, Frank, Dinesh Khanna, Jaap Franssen, Sindhu R. Johnson, Murray Baron, Alan Tyndall, Marco Matucci-Cerinic, Raymond P. Naden, Thomas A. Medsger Jr, et Patricia E. Carreira. « 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative ». *Arthritis & Rheumatism* 65, no 11 (2013),

- [18]** LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988 Feb;15(2):202-5,
- [19]** Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Apr;40(2):78-83,
- [20]** Jung S, Martin T, Schmittbuhl M, Huck O. The spectrum of orofacial manifestations in systemic sclerosis: a challenging management. *Oral Dis*. 2017 May;23(4):424-439. doi: 10.1111/odi.12507. Epub 2016 Jul 7,
- [21]** Baron M, Hudson M, Tatibouet S, Steele R, Lo E, Gravel S, Gyger G, El Sayegh T, Pope J, Fontaine A, Masseto A, Matthews D, Sutton E, Thie N, Jones N, Copete M, Kolbinson D, Markland J, Nogueira-Filho G, Robinson D, Gornitsky M. The Canadian systemic sclerosis oral health study: orofacial manifestations and oral health-related quality of life in systemic sclerosis compared with the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1386-94,
- [22]** Baron M, Hudson M, Tatibouet S, Steele R, Lo E, Gravel S, Gyger G, El Sayegh T, Pope J, Fontaine A, Masetto A, Matthews D, Sutton E, Thie N, Jones N, Copete M, Kolbinson D, Markland J, Nogueira-Filho G, Robinson D, Gornitsky M. The Canadian systemic sclerosis oral health study II: the relationship between oral and global health-related quality of life in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):692-6,
- [23]** Maddali-Bongi S, Del Rosso A, Mikhaylova S, Francini B, Branchi A, Baccini M, Matucci-Cerinic M. Impact of hand and face disabilities on global disability and quality of life in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Nov-Dec;32(6 Suppl 86):S-15-20,

- [24]** Amin K, Clarke A, Sivakumar B, Puri A, Fox Z, Brough V, Denton CP, Peter EM, Butler P. The psychological impact of facial changes in scleroderma. *Psychol Health Med.* 2011 May;16(3):304-12,
- [25]** Benrud-Larson LM, Heinberg LJ, Boling C, Reed J, White B, Wigley FM, Haythornthwaite JA. Body image dissatisfaction among women with scleroderma: extent and relationship to psychosocial function. *Health Psychol.* 2003 Mar;22(2):130-9.
- [26]** Bragazzi NL, Watad A, Gizunterman A, McGonagle D, Mahagna H, Comaneshter D, Amital H, Cohen AD, Amital D. The burden of depression in systemic sclerosis patients: a nationwide population-based study. *J Affect Disord.* 2019 Jan 15;243:427-431,
- [27]** Isola G, Williams RC, Lo Gullo A, Ramaglia L, Matarese M, Iorio-Siciliano V, Cosio C, Matarese G. Risk association between scleroderma disease characteristics, periodontitis, and tooth loss. *Clin Rheumatol.* 2017 Dec;36(12):2733-2741,
- [28]** Crincoli V, Fatone L, Fanelli M, Rotolo RP, Chialà A, Favia G, Lapadula G. Orofacial Manifestations and Temporomandibular Disorders of Systemic Scleroderma: An Observational Study. *Int J Mol Sci.* 2016 Jul 22;17(7):1189,
- [29]** Mouthon L, Rannou F, Bérezné A, Pagnoux C, Arène JP, Foïs E, Cabane J, Guillevin L, Revel M, Fermanian J, Poiraudeau S. 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,
- [30]** Doutre MS, Godard D, Benani M, Taieb C. Création et validation d'un outil d'évaluation du handicap lié à l'atteinte du visage de la sclérodémie systémique [Development and validation of a questionnaire to assess facial handicap in systemic sclerosis]. *Ann Dermatol Venereol.* 2020 Oct;147(10):595-601
- [31]** Dardour JC. Nouvelle approche anatomoclinique du tissu adipeux [New anatomoclinic approach of adipose tissue]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2012 Oct;57(5):454-64,

- [32]** Magalon, J. *et al.* Thérapie cellulaire et cellules souches en 2018. *Revue Franco-phone des Laboratoires* 2018, 34–43 (2018),
- [33]** Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, Redl H, Rubin JP, Yoshimura K, Gimble JM. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013 Jun;15(6):641-8,
- [34]** Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, De Ugarte DA, Huang JI, Mizuno H, Alfonso ZC, Fraser JK, Benhaim P, Hedrick MH. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*. 2002 Dec;13(12):4279-95,
- [35]** Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol*. 1976 Sep;4(5):267–74,
- [36]** Strem BM, Hicok KC, Zhu M, Wulur I, Alfonso Z, Schreiber RE, et al. Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Keio J Med* 2005;54:132–41,
- [37]** Daumas A, Eraud J, Hautier A, Sabatier F, Magalon G, Granel B. Potentialités et intérêt du tissu adipeux dans la sclérodémie [Interests and potentials of adipose tissue in scleroderma]. *Rev Med Interne*. 2013 Dec;34(12):763-9,
- [38]** Gimble, J. M. ; Katz, A. J. ; Bunnell, B. A. Adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Circ. Res.* 100: 1249–1260; 2007,
- [39]** Puissant B, Barreau C, Bourin PC, et al. Immunomodulatory effect of human adipose tissue-derived adult stem cells: comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Br J Haematol* 2005;129:118–29,
- [40]** Rohrich RJ, Pessa JE. The fat compartments of the face: anatomy and clinical implications for cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Jun;119(7):2219-2227,

- [41] Ghassemi A, Prescher A, Riediger D, Axer H. Anatomy of the SMAS revisited. *Aesthetic Plast Surg* 2003;27(4):258–264
- [42] Sinna R, et al. Bases anatomiques du tégument facial appliquées à la chirurgie du rajeunissement facial. *Ann Chir Plast Esthet* (2017)
- [43] Peer LA. Loss of weight and volume in human fat graft, with postulation of a « cell survival theory ». *Plast Reconstr Surg* 1950;5:217,
- [44] Illouz YG. Illouz's technique of body contouring by lipolysis. *Clin Plast Surg*. 1984 Jul;11(3):409-17,
- [45] Illouz YG. The fat cell "graft": a new technique to fill depressions. *Plast Reconstr Surg*. 1986 Jul;78(1):122-3,
- [46] Illouz YG. Present results of fat injection. *Aesthetic Plast Surg*. 1988 Aug;12(3):175-81,
- [47] Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic Plast Surg* 1995;19:421–5,
- [48] Boschert MT, Beckert BW, Puckett CL, Concannon MJ. Analysis of lipocyte viability after liposuction. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109:761–765,
- [49] Strong AL, Cederna PS, Rubin JP, Coleman SR, Levi B. The Current State of Fat Grafting: A Review of Harvesting, Processing, and Injection Techniques. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Oct;136(4):897-912,
- [50] Van Dongen JA, van Boxtel J, Harmsen MC, Stevens HP. The Development of Facial Lipofilling from a Historical Point of View. *Facial Plast Surg*. 2019 Aug;35(4):358-367,
- [51] Erdim M, Tezel E, Numanoglu A, Sav A. The effects of the size of liposuction cannula on adipocyte survival and the optimum temperature for fat graft storage: an experimental study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009 Sep;62(9):1210-4,
- [52] Kirkham JC, Lee JH, Medina MA 3rd, McCormack MC, Randolph MA, Austen WG

Jr. The impact of liposuction cannula size on adipocyte viability. *Ann Plast Surg.* 2012 Oct;69(4):479-81,

[53] Delay E, Savu T, Atanasiu M. Lipomodelage en reconstruction mammaire [Lipomodelling in breast reconstruction]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2018 Nov;63(5-6):505-515. French. doi: 10.1016/j.anplas.2018.06.012. Epub 2018 Aug 24,

[54] Delay E, Gosset J, Toussoun G, Delaporte T, Delbaere M. Efficacité du lipomodelage pour la correction des séquelles du traitement conservateur du cancer du sein. *Ann Chir Plast Esthet* 2008;53:153—68,

[55] Delay E, Guerid S, Meruta A. Indications and controversies in lipofilling for partial breast reconstruction. *Clin Plast Surg* 2018;45:101—10,

[56] Coleman SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg.* 2006 Sep;118(3 Suppl):108S-120S,

[57] Nguyen A, Guo J, Banyard DA, Fadavi D, Toranto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016 Feb;69(2):170-9,

[58] Roh MR, Jung JY, Chung KY. Autologous fat transplantation for depressed linear scleroderma-induced facial atrophic scars. *Dermatol Surg.* 2008 Dec;34(12):1659-65,

[59] Barin EZ, Cinal H, Cakmak MA, Tan O. Treatment of Linear Scleroderma (en Coup de Sabre) With Dermal Fat Grafting. *J Cutan Med Surg.* 2016 May;20(3):269-71,

[60] Del Papa N, Caviggioli F, Sambataro D, Zaccara E, Vinci V, Di Luca G, Parafioriti A, Armiraglio E, Maglione W, Polosa R, Klinger F, Klinger M. Autologous fat grafting in the treatment of fibrotic perioral changes in patients with systemic sclerosis. *Cell Transplant.* 2015;24(1):63-72,

[61] Sautereau N, Daumas A, Truillet R, Jouve E, Magalon J, Veran J, Casanova D, Frances Y, Magalon G, Granel B. Efficacy of Autologous Microfat Graft on Facial

Handicap in Systemic Sclerosis Patients. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Mar 22;4(3):e660,

[62] Pignatti M, Spinella A, Cocchiara E, Boscaini G, Lusetti IL, Citriniti G, Lumetti F, Setti G, Dominici M, Salvarani C, De Santis G, Giuggioli D. Autologous Fat Grafting for the Oral and Digital Complications of Systemic Sclerosis: Results of a Prospective Study. *Aesthetic Plast Surg*. 2020 Oct;44(5):1820-1832,

[63] Nguyen PS, Desouches C, Gay AM, Hautier A, Magalon G. Development of micro-injection as an innovative autologous fat graft technique: The use of adipose tissue as dermal filler. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012,

[64] Delay E, Garson S, Tousson G, et al. Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthet Surg J*. 2009;29:360–376,

[65] Rohrich RJ, Sorokin ES, Brown SA. In search of improved fat transfer viability: a quantitative analysis of the role of centrifugation and harvest site. *Plast Reconstr Surg*. 2004 Jan;113(1):391-5; discussion 396-7.

[66] Li K, Gao J, Zhang Z, Li J, Cha P, Liao Y, Wang G, Lu F. Selection of donor site for fat grafting and cell isolation. *Aesthetic Plast Surg*. 2013 Feb;37(1):153-8.. Epub 2012 Dec 12,

[67] Sinno S, Wilson S, Brownstone N, Levine SM. Current Thoughts on Fat Grafting: Using the Evidence to Determine Fact or Fiction. *Plast Reconstr Surg*. 2016 Mar;137(3):818-824,

[68] Padoin AV, Braga-Silva J, Martins P, Rezende K, Rezende ARDR, Grechi B, Gehlen D, Machado DC. Sources of processed lipoaspirate cells: influence of donor site on cell concentration. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Aug;122(2):614-618,

[69] A. Tsekouras, D. Mantas, D.I.Tsilimigras, et al. Comparison of the viability and yield of adipose-derived stem cells (ASCs) from different donor areas *Vivo (Brooklyn)*, vol.

31 (2017), pp. 1229-123,

[70] Geissler PJ, Davis K, Roostaeian J, Unger J, Huang J, Rohrich RJ. Improving fat transfer viability: the role of aging, body mass index, and harvest site. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Aug;134(2):227-232,

[71] Klein JA. Tumescence technique for local anesthesia improves safety in large-volume liposuction. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92:1085–1098,

[72] Keck M, Zeyda M, Gollinger K, Burjak S, Kamolz LP, Frey M, Stulnig TM. Local anesthetics have a major impact on viability of preadipocytes and their differentiation into adipocytes. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Nov;126(5):1500-1505.

[73] Girard AC, Atlan M, Bencharif K, Gunasekaran MK, Delarue P, Hulard O, Lefebvre-d'Hellencourt C, Roche R, Hoareau L, Festy F. New insights into lidocaine and adrenaline effects on human adipose stem cells. *Aesthetic Plast Surg.* 2013 Feb;37(1):144-52

[74] Hoareau L, Bencharif K, Girard AC, Gence L, Delarue P, Hulard O, Festy F, Roche R. Effect of centrifugation and washing on adipose graft viability: a new method to improve graft efficiency. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 May;66(5):712-9,

[75] Ibatici A, Caviggioli F, Valeriano V, Quirici N, Sessarego N, Lisa A, Klinger F, Forcellini D, Maione L, Klinger M. Comparison of cell number, viability, phenotypic profile, clonogenic, and proliferative potential of adipose-derived stem cell populations between centrifuged and noncentrifuged fat. *Aesthetic Plast Surg.* 2014 Oct;38(5):985-93,

[76] Kurita M, Matsumoto D, Shigeura T, Sato K, Gonda K, Harii K, Yoshimura K. Influences of centrifugation on cells and tissues in liposuction aspirates: optimized centrifugation for lipotransfer and cell isolation. *Plast Reconstr Surg.* 2008 Mar;121(3):1033-1041,

[77] Ferraro GA, De Francesco F, Tirino V, et al. Effects of a new centrifugation method

on adipose cell viability for autologous fat grafting. *Aesthetic Plast Surg*. 2011;35:341–348,

[78] Hoareau L, Bencharif K, Girard AC, et al. Effect of centrifugation and washing on adipose graft viability: A new method to improve graft efficiency. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66:712–719,

[79] Pulsfort AK, Wolter TP, Pallua N. The effect of centrifugal forces on viability of adipocytes in centrifuged lipoaspirates. *Ann Plast Surg*. 2011;66:292–295,

[80] Pfaff M, Wu W, Zellner E, Steinbacher DM. Processing technique for lipofilling influences adipose-derived stem cell concentration and cell viability in lipoaspirate. *Aesthetic Plast Surg*. 2014;38:224–229,

[81] Mojallal A, Shipkov C, Braye F, Breton P, Foyatier JL. Influence of the recipient site on the outcomes of fat grafting in facial reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Aug;124(2):471-483,

[82] Lee JH, Kirkham JC, McCormack MC, Nicholls AM, Randolph MA, Austen WG. The effect of pressure and shear on autologous fat grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131:1125–1136,

[83] Erdim M, Tezel E, Numanoglu A, Sav A. The effects of the size of liposuction cannula on adipocyte survival and the optimum temperature for fat graft storage: an experimental study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62(09):1210–1214,

[84] Anitua E, Andia I, Ardanza B et al (2004) Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 91:4–15,

[85] Liu CJ, Yu KL, Bai JB, Tian DH, Liu GL. Platelet-rich plasma injection for the treatment of chronic Achilles tendinopathy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(16):e15278,

- [86]** Maisel-Campbell AL, Ismail A, Reynolds KA, Poon E, Serrano L, Grushchak S, Farid C, West DP, Alam M. A systematic review of the safety and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) for skin aging. *Arch Dermatol Res.* 2020 Jul;312(5):301-315,
- [87]** Picard F, Hersant B, La Padula S, Meningaud JP. Platelet-rich plasma-enriched autologous fat graft in regenerative and aesthetic facial surgery: Technical note. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2017 Sep;118(4):228-231,
- [88]** Serra-Mestre JM, Serra-Renom JM, Martinez L, Almadori A, D'Andrea F. Platelet-rich plasma mixed-fat grafting: a reasonable pro-survival strategy for fat grafts? *Aesthetic Plast Surg.* 2014 Oct;38(5):1041-9,
- [89]** Eppley BL, Woodell JE, Higgins J (2004) Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 114:1502–1508,
- [90]** The effect of combined use of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cells on fat graft survival. Seyhan N, Alhan D, Ural AU, Gunal A, Avunduk MC, Savaci N *Ann Plast Surg.* 2015 May; 74(5):615-20,
- [91]** Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. Kakudo N, Minakata T, Mitsui T, Kushida S, Notodihardjo FZ, Kusumoto K *Plast Reconstr Surg.* 2008 Nov; 122(5):1352-1360,
- [92]** Gentile P, Di Pasquali C, Bocchini I, Floris M, Eleonora T, Fiaschetti V, et al. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma. *Surg Innov.* août 2013;20(4):370-6,
- [93]** Cervelli V, Gentile P, Scioli MG, Grimaldi M, Casciani CU, Spagnoli LG, et al. Application of platelet-rich plasma in plastic surgery: clinical and in vitro evaluation. *Tissue Eng Part C Methods.* déc 2009;15(4):625-34,

- [94]** Serratrice N, Bruzzese L, Magalon J, Véran J, Giraudo L, Aboudou H, et al. New fat-derived products for treating skin-induced lesions of scleroderma in nude mice. *Stem Cell Res Ther* 2014;5:138,
- [95]** Virzi F, Bianca P, Giammona A, Apuzzo T, Di Franco S, Mangiapane LR, Colorito ML, Catalano D, Scavo E, Nicotra A, Benfante A, Pistone G, Caputo V, Dieli F, Pirrello R, Stassi G. Combined platelet-rich plasma and lipofilling treatment provides great improvement in facial skin-induced lesion regeneration for scleroderma patients. *Stem Cell Res Ther*. 2017 Oct 23;8(1):236,
- [96]** Philandrianos, C. et al. Combined PRP and microfat graft for facial disability in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2, 7–11 (2017),
- [97]** Blezien O, D'Andrea F, Nicoletti GF, Ferraro GA. Effects of Fat Grafting Containing Stem Cells in Microstomia and Microcheilia Derived from Systemic Sclerosis. *Aesthetic Plast Surg*. 2017 Aug;41(4):839-844,
- [98]** Daumas A, Magalon J, Delaunay F, Abellan M, Philandrianos C, Sabatier F, Granel B, Magalon G. Fat Grafting for Treatment of Facial Scleroderma. *Clin Plast Surg*. 2020 Jan;47(1):155-163,
- [99]** Strem, B. M., Hicok, K. C., Zhu, M. et al (2005). Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *The Keio journal of medicine*, 54(3), 132-41,
- [100]** Griffin M, Ryan CM, Pathan O, Abraham D, Denton CP, Butler PE. 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.
- [101]** Velier M, Simoncini S, Abellan M, Francois P, Eap S, Lagrange A, Bertrand B, Daumas A, Granel B, Delorme B, Dignat George F, Magalon J, Sabatier F. Adipose-Derived Stem Cells from Systemic Sclerosis Patients Maintain Pro-Angiogenic and Anti-fibrotic Paracrine Effects In Vitro. *J Clin Med*. 2019 Nov 14;8(11):1979.

- [102]** Matsumoto D, Sato K, Gonda K, et al. Cell-assisted lipotransfer : supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Eng* 2006;12(12) : 3375-3382,
- [103]** Onesti, M. G. *et al.* Improvement of Mouth Functional Disability in Systemic Sclerosis Patients over One Year in a Trial of Fat Transplantation versus Adipose-Derived Stromal Cells. *Stem Cells Int* 2016, 2416192 (2016),
- [104]** Nseir I, Delaunay F, Latrobe C, Bonmarchand A, Coquerel-Beghin D, Auquit-Auckbur I. Use of adipose tissue and stromal vascular fraction in hand surgery. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017 Oct;103(6):927-932,
- [105]** Granel B, Daumas A, Jouve E, Harlé JR, Nguyen PS, Chabannon C, Colavolpe N, Reynier JC, Truillet R, Mallet S, Baiada A, Casanova D, Giraud L, Arnaud L, Veran J, Sabatier F, Magalon G. Safety, tolerability and potential efficacy of injection of autologous adipose-derived stromal vascular fraction in the fingers of patients with systemic sclerosis: an open-label phase I trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Dec;74(12):2175-82,
- [106]** Magalon J, Velier M, Simoncini S, François P, Bertrand B, Daumas A, Benyamine A, Boissier R, Arnaud L, Lyonnet L, Fernandez S, Dignat-George F, Casanova D, Guillet B, Granel B, Paul P, Sabatier F. Molecular profile and proangiogenic activity of the adipose-derived stromal vascular fraction used as an autologous innovative medicinal product in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2019,
- [107]** Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, Hamdi M, Cornelissen M, Declercq H. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg.* 2013 Oct;132(4):1017-1026,
- [108]** Yoshizaki A, Iwata Y, Komura K, Hara T, Ogawa F, Muroi E, Takenaka M, Shimizu K, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S. Clinical significance of serum hyaluronan levels in systemic sclerosis: association with disease severity. *J Rheumatol.* 2008 Sep;35(9):1825-9. Epub 2008 Aug 1,

[109] Pons-Guiraud A. Matériaux de comblement : techniques et effets indésirables
EMC Dermatologie Cosmétologie 2004 ; 1 : 59-74

[110] Pirrello R, Verro B, Grasso G, Ruscitti P, Cordova A, Giacomelli R, Ciccia F, Guggino G. Hyaluronic acid and platelet-rich plasma, a new therapeutic alternative for scleroderma patients: a prospective open-label study. *Arthritis Res Ther.* 2019 Dec 13;21(1):286.

ANNEXES

Auto-évaluation de l'état de santé
au cours de la sclérodermie
(score HAQ modifié pour la sclérodermie)

**Questionnaire à remplir
par le patient lui-même**

Date du recueil de données / /

Aujourd'hui, êtes vous capable : (entourez la réponse de votre choix, une par ligne)	Sans aucune difficulté	Avec une légère difficulté	Avec une grande difficulté	Incapable
• de vous habiller tout(e) seul(e) y compris de lacer vos chaussures et d'attacher vos boutons ?	0	1	2	3
• de vous laver la tête tout(e) seule	0	1	2	3
• de vous lever d'une chaise de 40 cm ?	0	1	2	3
• de vous coucher et de vous lever tout(e) seul(e) de votre lit ?	0	1	2	3
• de couper vous-même votre viande?	0	1	2	3
• de porter à vos lèvres une tasse ou un verre rempli à ras bord	0	1	2	3
• d'ouvrir une «brique» de lait en carton ?	0	1	2	3
• de marcher dehors en terrain plat ?	0	1	2	3
• de monter cinq marches ?	0	1	2	3
• de vous laver et de vous essuyer de la tête aux pieds	0	1	2	3
• de prendre un bain dans une baignoire	0	1	2	3
• de vous asseoir et de vous relever du siège des toilettes	0	1	2	3
• d'attraper juste au dessus de votre tête un poids de 2.5 kg et de le mettre plus bas ?	0	1	2	3
• de vous pencher pour attraper vos affaires sur le sol	0	1	2	3
• d'ouvrir les portes de votre voiture	0	1	2	3
• d'ouvrir des pots qui ont déjà été ouverts	0	1	2	3
• d'ouvrir ou de fermer des robinets	0	1	2	3
• de vous promener et de faire des courses	0	1	2	3
• de rentrer et de sortir d'une voiture	0	1	2	3
• de passer l'aspirateur ou de jardiner ?	0	1	2	3

Cotation: les capacités sont cotées comme suit :

Sans aucune difficulté : 0 Avec une légère difficulté : 1 Avec une grande difficulté : 2 Incapable : 3

En l'absence de réponse à un item, cet item n'est pas comptabilisé. L'index de validité est la somme des scores obtenus pour chaque item, divisée par le nombre d'items auxquels a répondu le patient

Annexe 1 : Score HAQ modifié pour la sclérodermie



TRANSFERT DE GRAISSE AUTOLOGUE OU LIPOSTRUCTURE

Version 7 mise à jour janvier 2019

Information délivrée le :

Au bénéfice de :

Nom :

Prénom :

Cachet du Médecin :

Cette fiche d'information a été conçue **sous l'égide de la Société Française de Chirurgie Plastique Reconstructrice et Esthétique (SOF.CPRE)** comme un complément à votre première consultation, pour tenter de répondre à toutes les questions que vous pouvez vous poser si vous envisagez d'avoir recours à un transfert de graisse ou liposculpture.

Le but de ce document est de vous apporter tous les éléments d'information nécessaires et indispensables pour vous permettre de prendre votre décision en parfaite connaissance de cause. Aussi vous est-il conseillé de le lire avec la plus grande attention.

DÉFINITION, OBJECTIFS ET PRINCIPES

Dès que les premières lipoaspirations ont été réalisées, les Chirurgiens Plasticiens ont eu l'idée de réutiliser la graisse ainsi extraite pour la réinjecter en un autre endroit du corps, dans un but de comblement.

Cette technique de **transfert de graisse autologue** (propre graisse du patient), appelée lipo-filling, s'est longtemps avérée décevante : la graisse réinjectée avait tendance à se résorber dans une proportion importante, rendant les résultats aléatoires et éphémères.

Cependant les Chirurgiens Plasticiens ne se sont pas arrêtés à ces premières déceptions et ont tenté de comprendre les raisons de ces échecs. D'étape en étape, les résultats se sont améliorés, mais c'est surtout à partir de 1995 que la réinjection de graisse autologue, aussi appelée **Liposculpture** est devenue une méthode réellement fiable (S. COLEMAN).

Le principe est de réaliser une véritable auto-greffe de cellules graisseuses par réinjection de la graisse prélevée sur le patient lui-même.

Des progrès déterminants concernant notamment le mode atraumatique de prélèvement et de réinjection ainsi que la purification de la graisse ont permis de limiter la part de résorption du tissu graisseux.

La liposculpture peut s'appliquer à un grand nombre de dépressions (creux) naturelles, post-traumatiques ou iatrogéniques (séquelles d'intervention / traitement).

On peut résumer les objectifs et les indications de ce type d'intervention de la manière suivante :

1 - Les indications d'ordre esthétique

- Le comblement et l'atténuation de certaines rides ou sillons, notamment au niveau du visage,
- La restauration de « la plénitude » d'un visage amaigri ou lors des premiers stades du vieillissement facial.

- La restauration des volumes et des formes du visage : il peut s'agir notamment de la **restauration d'un visage émacié** par le vieillissement.

- Un complément associé à certains **liftings cervico-faciaux** pour améliorer l'harmonie du visage.

- **Secondairement, après un premier lifting**, pour améliorer le galbe du tiers moyen de la face sans avoir recours à un nouveau lifting.

- La correction d'irrégularités secondaires à une lipoaspiration.

- Le remodelage de la silhouette, encore appelé Lipomodélage : il consiste à prélever la graisse dans une zone où elle est excédentaire (culotte de cheval par exemple) et la réimplanter dans une zone où le volume manque (haut de la fesse par exemple).

Le traitement de ces disgrâces esthétiques ne justifie pas une prise en charge par l'assurance maladie.

2 - Les indications en chirurgie réparatrice et reconstructrice

- Le comblement d'une dépression tissulaire à la suite d'un traumatisme,

- La correction des fontes graisseuses après trithérapie chez les patients HIV +.

- L'amélioration esthétique des résultats de reconstruction mammaire après l'ablation de la glande mammaire, ou après mise en place d'implants mammaires.

Dans ces indications de chirurgie reconstructrice, la liposculpture peut être prise en charge par l'assurance maladie sous certaines conditions.

Il faut cependant garder à l'esprit que la liposculpture doit toujours être considérée comme une véritable intervention chirurgicale qui doit être réalisée par un Chirurgien Plasticien compétent et qualifié, formé spécifiquement à ce type de technique et exerçant dans un contexte réellement chirurgical.

Ces altérations physiques parfois majeures, ainsi que la souffrance psychique induite, confèrent une finalité thérapeutique à cet acte chirurgical réparateur.

Si elles existent, les conditions de prise en charge par l'Assurance Maladie vous seront précisées par votre chirurgien.

● AVANT L'INTERVENTION

Notamment en matière de lipostructure de rajeunissement facial, il faudra avoir étudié, sur des photographies de jeunesse, comparées à l'état actuel, les modalités du vieillissement.

On aura pratiqué une étude minutieuse, clinique et photographique, des corrections à apporter.

Un bilan pré-opératoire est réalisé conformément aux prescriptions.

Le médecin-anesthésiste sera vu en consultation au plus tard 48 heures avant l'intervention.

Le tabac ne constitue pas une contre-indication formelle mais son arrêt un mois avant l'intervention est recommandé compte-tenu de son incidence néfaste sur la cicatrisation.

Aucun médicament contenant de l'aspirine ne devra être pris dans les 10 jours précédant l'intervention.

LA QUESTION DU TABAC

Les données scientifiques sont, à l'heure actuelle, unanimes quant aux effets néfastes de la consommation tabagique dans les semaines entourant une intervention chirurgicale. Ces effets sont multiples et peuvent entraîner des complications cicatricielles majeures, des échecs de la chirurgie et favoriser l'infection des matériels implantables (ex : implants mammaires).

Pour les interventions comportant un décollement cutané tel que l'abdominoplastie, les chirurgies mammaires ou encore le lifting cervico-facial, le tabac peut aussi être à l'origine de graves complications cutanées. Hormis les risques directement en lien avec le geste chirurgical, le tabac peut être responsable de complications respiratoires ou cardiaques durant l'anesthésie.

Dans cette optique, la communauté des chirurgiens plasticiens s'accorde sur une demande d'arrêt complet du tabac au moins un mois avant l'intervention puis jusqu'à cicatrisation (en général 15 jours après l'intervention). La cigarette électronique doit être considérée de la même manière.

Si vous fumez, parlez-en à votre chirurgien et à votre anesthésiste. Une prescription de substitut nicotinique pourra ainsi vous être proposée. Vous pouvez également obtenir de l'aide auprès de Tabac-Info-Service (3989) pour vous orienter vers un sevrage tabagique ou être aidé par un tabacologue.

Le jour de l'intervention, au moindre doute, un test nicotinique urinaire pourrait vous être demandé et en cas de positivité, l'intervention pourrait être annulée par le chirurgien.

● TYPE D'ANESTHÉSIE ET MODALITÉS D'HOSPITALISATION

Type d'anesthésie : La lipostructure est habituellement réalisée sous anesthésie locale approfondie par des tranquillisants administrés par voie intra-veineuse (anesthésie « vigile »). On peut aussi avoir recours à une anesthésie locale simple, voire à une anesthésie générale.

Le choix entre ces différentes techniques sera le fruit d'une discussion entre vous, le chirurgien et l'anesthésiste.

Modalités d'hospitalisation : Cette chirurgie est le plus souvent réalisée en ambulatoire, l'entrée et la sortie se faisant le même jour. Il peut être indiqué de rester hospitalisé la nuit qui suit l'intervention.

● L'INTERVENTION

Chaque chirurgien adopte une technique qui lui est propre et qu'il adapte à chaque cas pour obtenir les meilleurs résultats. Toutefois, on peut retenir des principes de base communs :

On commence par procéder à un repérage précis des zones de prélèvement de la graisse, ainsi que des sites de réinjection.

Le prélèvement du tissu graisseux est effectué de façon atraumatique par une micro-incision cachée dans les plis naturels, à l'aide d'une très fine canule d'aspiration.

On aura choisi une région discrète où il existait une réserve, voire un excès de tissu graisseux.

On procède ensuite à une centrifugation, de manière à séparer les cellules graisseuses intactes, qui seront greffées, des éléments qui ne sont pas greffables.

La réinjection du tissu graisseux se fait à partir d'incisions de 1 mm à l'aide de micro-canules.

On procède ainsi à l'injection de micro-particules de graisse dans différents plans et selon des directions multiples et divergentes, afin d'augmenter la surface de contact entre les cellules implantées et les tissus receveurs, ce qui améliore la survie des cellules adipeuses greffées.



Dans la mesure où il s'agit d'une véritable prise de greffes de cellules vivantes, et sous réserve que la technique soit bonne et la prise de greffe effective, **les cellules ainsi greffées resteront vivantes au sein de l'organisme**, ce qui fait de la technique de lipostructure une technique **définitive** puisque **les cellules adipeuses ainsi greffées vivront aussi longtemps que les tissus qui se trouvent autour d'elles**.

La durée de l'intervention est fonction de la quantité de graisse à réinjecter et du nombre de localisations à traiter. Elle peut varier de 30 minutes à 2 heures en cas de lipostructure isolée.

● APRÈS L'INTERVENTION : LES SUITES OPÉRATOIRES

Elles concernent directement la (les) zone(s) injectée(s), mais peuvent aussi intéresser (les) zone(s) prélevée(s).

Dans les suites opératoires, les douleurs sont en règle générale peu importantes.

Un gonflement des tissus (œdème) apparaît pendant les 48 heures suivant l'intervention et mettra en général 5 à 15 jours à être totalement résorbé.

Des ecchymoses (bleus) apparaissent dans les premières heures au niveau des zones de réinjection graisseuses : elles se résorbent dans un délai de 10 à 20 jours après l'intervention.

Ainsi, si la récupération physique est habituellement rapide du fait du caractère léger et superficiel de l'intervention, il conviendra de bien tenir compte de l'importance de la gêne sociale entraînée par l'œdème et les ecchymoses, afin d'adapter sa vie familiale, professionnelle et sociale.

Il convient de ne pas exposer au soleil ou aux U.V. les régions opérées avant 4 semaines au moins, ce qui ferait courir le risque de pigmentation définitive.

Après résorption des phénomènes d'œdème et d'ecchymoses, le résultat commence à apparaître dans un délai de 2 à 3 semaines après l'intervention.

● LE RÉSULTAT

Il est apprécié dans un délai de 3 à 6 mois après l'intervention.

Il est le plus souvent satisfaisant, chaque fois que l'indication et la technique ont été correctes : les dépressions sont en règle générale comblées et les volumes restaurés.

Il existe une différence variable de, 20 à 40 %, entre la quantité de graisse ré-injectée et la quantité de prise de la greffe liée au fait que, même avec une technique irréprochable, une partie de la graisse réinjectée va se résorber. Le praticien en aura tenu compte dans l'évaluation de la ré-injection graisseuse.

De plus, une amélioration de la trophicité de la peau (texture, souplesse, élasticité, hydratation) est surtout constatée en regard des zones traitées.

Dans la mesure où la greffe de cellules graisseuses a effectivement prise, nous avons vu que ces cellules restaient vivantes aussi longtemps que resteraient vivants les tissus au sein desquels elles ont été greffées.

Il faut savoir que la graisse ré-injectée qui a pris en tant que greffe graisseuse est sensible, à l'avenir, aux **variations pondérales**, donc en cas d'amaigrissement ou de prise de poids,

les régions ayant bénéficié de lipostructure se creuseront ou augmenteront de volume.

Avec le temps, le résultat se détériorera progressivement, du fait de la poursuite naturelle du vieillissement de ces mêmes tissus.

Le but de cette chirurgie est d'apporter une amélioration et non pas d'atteindre la perfection. Si vos souhaits sont réalistes, le résultat obtenu devrait vous donner une grande satisfaction.

● LES IMPERFECTIONS DE RESULTAT

Nous avons vu que, le plus souvent une lipostructure correctement indiquée et réalisée rendait un réel service aux patient(e)s, avec l'obtention d'un résultat satisfaisant et conforme à ce qui était attendu.

Dans quelques cas, des imperfections localisées peuvent être observées (sans qu'elles ne constituent de réelles complications) : **hypo-correction** localisée, **asymétrie** légère, **irrégularités** sur la (les) zone(s) injectée(s) ou prélevée(s).

Elles sont, en règle générale, accessibles à un traitement complémentaire : petite « retouche » de lipostructure sous simple anesthésie locale à partir du 6^{ème} mois post-opératoire, dont la patiente aura été prévenue de la possible opportunité pour parfaire le résultat.

● LES COMPLICATIONS ENVISAGEABLES

Une lipostructure, bien que réalisée pour des motivations essentiellement esthétiques, n'en reste pas moins une véritable intervention chirurgicale, ce qui implique les risques inhérents à tout acte médical, aussi minime soit-il.

Cet acte reste notamment soumis aux aléas liés aux tissus vivants dont les réactions ne sont jamais entièrement prévisibles.

Il faut distinguer les complications liées à l'**anesthésie** de celles liées au **geste chirurgical**.

● En ce qui concerne l'**anesthésie**, lors de la consultation, le médecin anesthésiste informera lui-même le patient des risques anesthésiques. Il faut savoir que l'anesthésie induit dans l'organisme des réactions parfois imprévisibles, et plus ou moins faciles à maîtriser : le fait d'avoir recours à un **Anesthésiste parfaitement compétent, exerçant dans un contexte réellement chirurgical** fait que les risques encourus sont devenus statistiquement très faibles.

Il faut savoir, en effet, que les techniques, les produits anesthésiques et les méthodes de surveillance ont fait d'immenses progrès ces trente dernières années, offrant une sécurité optimale, surtout quand l'intervention est réalisée en dehors de l'urgence et chez une personne en bonne santé.

● En ce qui concerne le **geste chirurgical** : en choisissant un **Chirurgien Plasticien qualifié et compétent**, formé à ce type d'intervention, vous limitez au maximum ces risques, sans toutefois les supprimer complètement.

En fait, les vraies complications sont rares après une lipostructure de qualité : une grande rigueur dans la pose de l'indication et la réalisation chirurgicale doit assurer, en pratique, une prévention efficace et réelle, notamment les canules mousses respectent la peau, les vaisseaux et les nerfs.

L'infection est normalement prévenue par la prescription d'un traitement antibiotique per et/ou post-opératoire.

La complication la plus fréquente après une lipostructure consiste en une **hyper-correction** localisée qui peut être liée à la réinjection d'une quantité excessive de graisse ou une résorption inhabituellement très faible, et se traduit par un excès de volume qui peut être inesthétique.

Une telle hyper-correction devient vite permanente et son traitement est volontiers délicat puisqu'il ne peut être réalisé en règle générale par une simple lipoaspiration : le plus souvent, en effet, seule une réintervention avec une véritable exérèse chirurgicale de la graisse en excès assurera la correction d'une telle hyper-correction.

● **COMPLICATIONS RARISSIMES**

Quelques très rares cas de **nécrose cutanée**, notamment au niveau de la face, ont été rapportés. Des injections intra-vasculaires directes ou un mécanisme de compression pourrait en être la cause. De même, la littérature scientifique internationale fait aussi état d'exceptionnels cas de **cécité** consécutifs à des injections péri-orbitaires.

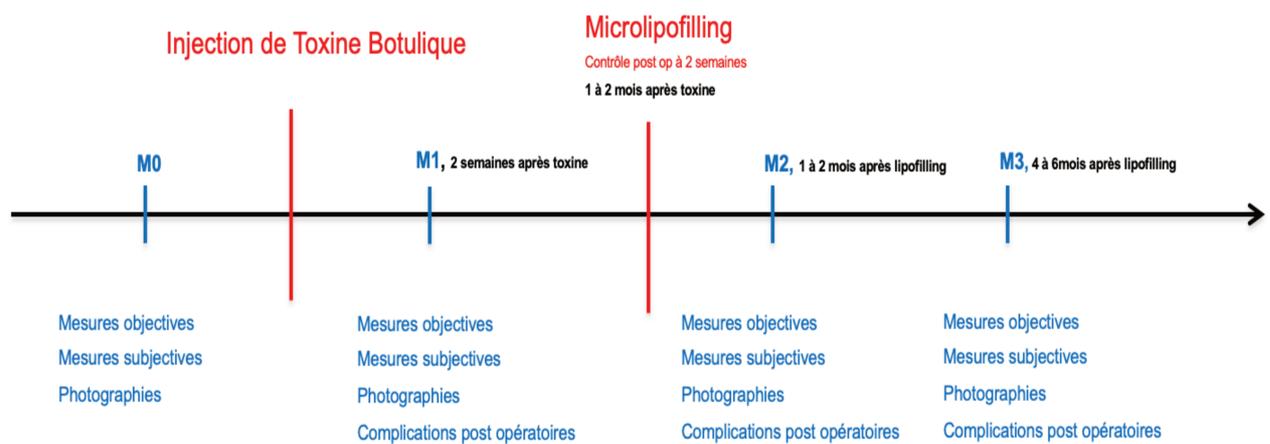
Au total, il ne faut pas surévaluer les risques, mais simplement prendre conscience qu'une intervention chirurgicale, même apparemment simple, comporte toujours une petite part d'aléas.

Le recours à un Chirurgien Plasticien qualifié vous assure que celui-ci a la formation et la compétence requises pour savoir éviter ces complications, ou les traiter efficacement le cas échéant.

Tels sont les éléments d'information que nous souhaitons vous apporter en complément à la consultation. Nous vous conseillons de conserver ce document, de le relire après la consultation et d'y réfléchir « à tête reposée ».

Cette réflexion suscitera peut-être de nouvelles questions, pour lesquelles vous attendrez des informations complémentaires. Nous sommes à votre disposition pour en reparler au cours d'une prochaine consultation, ou bien par téléphone, voire le jour même de l'intervention où nous nous reverrons, de toute manière, avant l'anesthésie.

REMARQUES PERSONNELLES :



M = Mesure

Annexe 3 : Protocole issu de l'étude de Devinck et al

AUTEUR : Nom : BOURAHLA

Prénom : Inès

Date de soutenance : 10 juin 2021

Titre de la thèse : Analyse à long terme de l'efficacité du traitement de la fibrose péri-orale par transfert de graisse autologue dans le cadre de la sclérodermie systémique.

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

DES + spécialité : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

Mots-clés : Sclérodermie systémique, fibrose péri-orale, transfert de graisse autologue, lipofilling, amélioration fonctionnelle, atteinte esthétique

Résumé : Contexte : L'atteinte péri-orale liée à la sclérodermie est à l'origine d'une gêne importante, esthétique et fonctionnelle. Ces dernières années, le transfert de graisse autologue ou lipofilling apparaît comme un traitement efficace pour lutter contre la fibrose péri-orale installée. Cependant, l'imprédictibilité de la survie à long terme du greffon graisseux reste la principale difficulté. Objectif : **L'objectif de cette étude est d'évaluer les résultats fonctionnels et esthétiques à long terme du traitement de la fibrose péri-orale par lipofilling chez les patients sclérodermiques.** Matériels et Méthodes : une étude rétrospective, monocentrique a été réalisée au CHU de Lille, de janvier 2015 à janvier 2020. Les mesures objectives suivantes étaient recueillies en pré-opératoire et à 7 mois post opératoire ou plus tardivement : distances inter-labiale et inter-incisive, hauteurs de lèvres (blanche, rouge supérieure et rouge inférieure) ainsi que les mesures subjectives suivantes : sensation de limitation de l'ouverture buccale, évaluation par le patient de la gêne esthétique et fonctionnelle selon score EVA. Résultats : 13 patients ont été inclus pour 17 protocoles de lipofilling avec un âge moyen de 54.9 ans \pm 9.2. La quantité moyenne de lipofilling par protocole était de 19.2 cc \pm 4.2 et le temps de suivi post-opératoire moyen de 33.9 mois \pm 17.7. Notre étude retrouve une amélioration fonctionnelle à long terme, avec une diminution non significative de la sensation de limitation d'ouverture buccale (-11,8%, $p=0,3699$) et de l'EVA fonctionnelle (-1,1 point, $p= 0,1448$), une augmentation significative de la distance inter-labiale (+ 4,7 mm, $p=0,0243$) et non significative de la distance inter-incisive (+0,6mm, $p=0,8025$). En revanche, nous ne retrouvons pas d'amélioration esthétique avec un effet trophique faible (+1,4mm pour la lèvre blanche $p=0,0619$, +0,3mm pour la lèvre rouge supérieure $p=0,3060$, +0,4mm pour la lèvre rouge inférieure $p=0,3509$) et une EVA esthétique stable. Conclusion : L'utilisation du lipofilling pour le traitement de la fibrose péri-orale permet une amélioration fonctionnelle à long terme. L'amélioration esthétique reste quant à elle moindre avec un effet volumateur et trophique faible à distance. La répétition des protocoles ainsi que l'association à d'autres thérapeutiques, notamment cellulaires, pourraient permettre d'optimiser et pérenniser ces résultats.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Véronique DUQUENNOY-MARTINOT

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Eric HACHULLA
Madame le Docteur Louise PASQUESOONE**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre GUERRESCHI

