



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 80

# Apport de la médecine régénérative dans les cicatrices faciales

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/01/2023

PAR

**Mr. MEHDI EL MANSOURI**

Né le 07/12/1996 à Marrakech

**Médecin interne au CHU MED VI de Marrakech**

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

## MOTS-CLÉS

Cicatrice faciale - Médecine régénérative - cellules souches mésenchymateuses - fraction vasculaire stromale - cellules souches d'origine adipeuse - satisfaction des patients - médecine esthétique.

## JURY

**Mr. L. BOUKHANI**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

PRÉSIDENT

**Mme. N. MANSOURI -HATTAB**

Professeur de chirurgie maxillo-faciale et esthétique

RAPPORTEUR

**Mme. H. RAIS**

Professeur d'anatomie pathologique

**Mr. M. EL BOUIHI**

Professeur de chirurgie maxillo-faciale et esthétique

JUGES

**Mr. A. BELBACHIR**

Professeur d'anatomie pathologique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ٣٢

صَدِّقَ وَاللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة)

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité. Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

***Déclaration Genève, 1948***



*LISTE DES PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

doyen chargé de la pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxil- lofaciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyo- logiecytogénétique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ADALI Imane	Psychiatrie	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMAL Said	Dermatologie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCANI Mouna	Radiothérapie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAKMICH Mo- hamedAmine	Urologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et mala- diesmétaboliques	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale

BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAOUAKIL Abdelja- lil	Ophthalmologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Ab- denasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxil- lofaciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et mala- dies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZOUHAÏR Said	Microbiologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZYANI Mohammed	Médecine interne
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie- embyolo- giecytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie -Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto- rhino- laryngologie	MESSAOUDI Redouane	Ophthalmologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	RHARRASSI Isam	Anatomie- pathologique
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
CHRAA Mohamed	Physiologie	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfattah	Chirurgie Thoracique
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie
Hammoune Nabil	Radiologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique		

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	PédoPsychiatrie	ELJAMILI Mohammed	Cardiologie
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FASSI Fihri Mohamed Jawad	Chirurgie générale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	JALLAL Hamid	Cardiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chir maxillo faciale	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZI Mounia	Néphrologie	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie

BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie-virologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAOUJOUJ Omar	Néphrologie
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	OUERIALI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	RAGGABI Amine	Neurologie
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETTATI Mariam	Néphrologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie

DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SBAI Asma	Informatique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordinationbio- organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et decatastrophe
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SLIOUI Badr	Radiologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELATIQU Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plas- tique	ZOUIA Btissam	Radiologie

**LISTE ARRÊTÉE LE 26/09/2022**





*DÉDICACES*



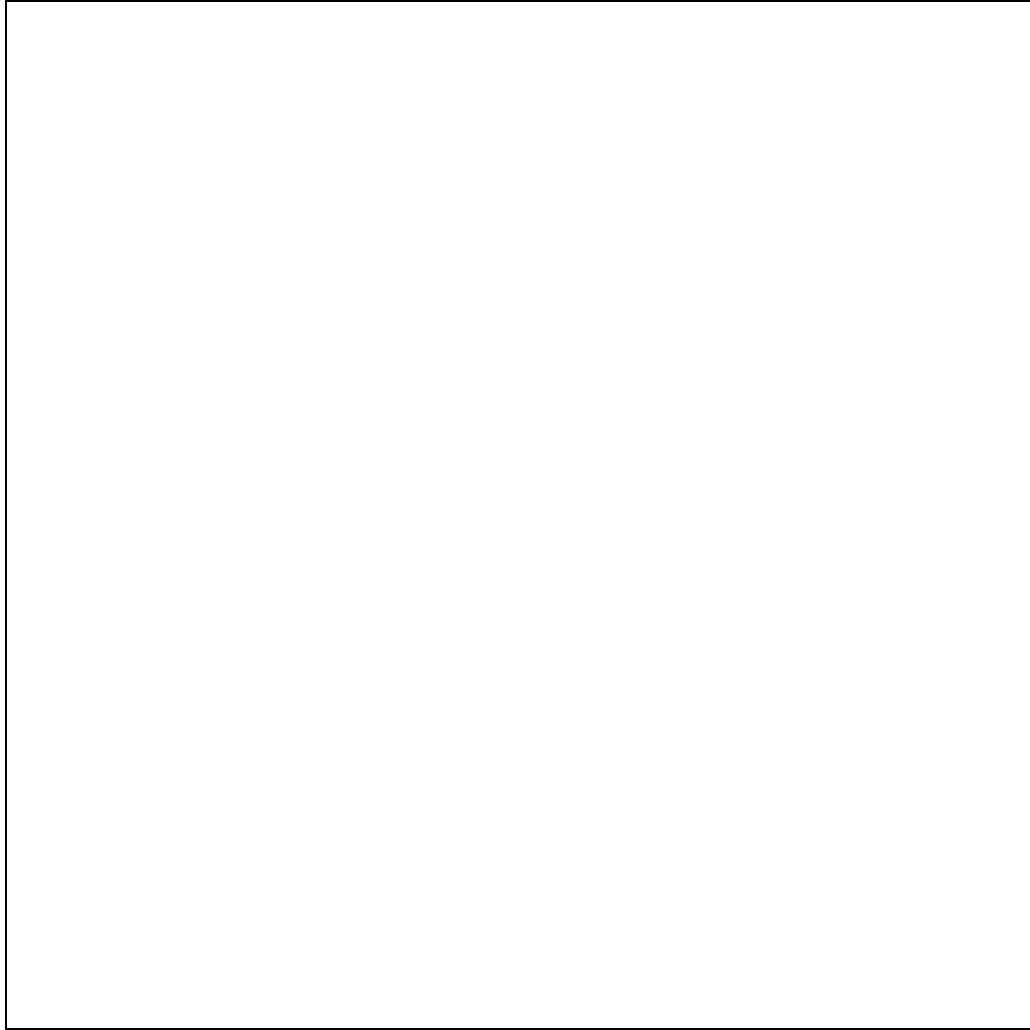


*Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que*

*Je dédie cette thèse...*

*Au bon Dieu,*

*Le tout miséricordieux, Le tout puissant, A Allah Qui m'a inspiré,  
Qui m'a guidé sur le droit chemin, Je vous dois ce que je suis devenue,  
Soumission, louanges et remerciements, Pour votre clémence et  
miséricorde*



*Louange à Dieu tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant  
attend*

*À ma très chère mère NAÏMA SAAD AL BICHR*

*À la personne qui m'a donné la vie, et à la personne qui m'a tout donné sans jamais compter et sans retour.. Ton sacrifice et ton dévouement constant ont été pour moi des compagnons éternels . Tu es restée ma certitude dans mes moments de doute, mon courage et mon réconfort . Depuis ma naissance, tu as œuvré sans relâche à me donner les meilleures chances . J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect .*

*Puisse Dieu te protéger de tout mal, te procurer longue vie, santé et bonheur, que Dieu te garde pour moi.*

*À mon très cher père MOHAMED EL MANSOURI*

*Tu as toujours été un exemple de motivation et de persévérance pour moi, une source d'inspiration, mon maître et ma première école.*

*Merci cher père de m'avoir aidé à voir plus clair dans les situations les plus difficiles, aujourd'hui si je suis là c'est bien grâce à toi.*

*Ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Je te dédie cette thèse qui n'est que le fruit de tes conseils et encouragements.*

*À La mémoire de mon grand-père maternel -HAJ ABDERAZAK SAAD ALBICHR*

*Aucune dédicace ne saurait témoigner l'affection et la gratitude que je te porte. Tu es toujours présent dans mon esprit et dans mon cœur. À la mémoire de tous les merveilleux moments qu'on a vécu ensemble, et à celle des souvenirs d'enfance qui m'apaisent dans mes moments de chagrins, je te dédie aujourd'hui cette réussite.*

*Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.*

*À mon frère et ma sœur KENZA ET NASSER EL MANSOURI*

*Aucun mot ne peut décrire la chance que j'ai d'avoir de magnifiques frère et sœur comme vous. Merci pour votre soutien et merci pour votre existence qui me comble de bonheur quotidiennement. J'espère avoir été pour vous le frère dont vous aviez besoin.*

*À ma grand-mère maternelle HAJJA HALIMA OUAKOUB*

*Pour tes prières et encouragements qui m'ont toujours épaulé pendant ce long parcours. J'espère avoir ta fierté aujourd'hui. Tu es pour moi une source continue de sagesse et de bonté. Je suis énormément fière d'être ton petit fils*

*Que Dieu te garde en bonne santé et te protège du mal.*

*À ma grand-mère paternelle HAJJA ZINEB EL MANSOURI*

*Je te dédie ce travail en reconnaissance de la tendresse et du soutien que tu m'offre quotidiennement et de ta bonté exceptionnelle. Je te dédie ce travail, pour exprimer ma grande affection et mon profond attachement. Que Dieu te protège et veille sur toi.*

*À La mémoire de mon grand-père paternel Pr BOUMEHDI EL MANSOURI*

*À La lumière qui ne s'éteint jamais.  
Que dieu te bénisse et t'accueille dans son éternel paradis. Que ce modeste travail te rende hommage.*

*À mon cher oncle ABDELILAH EL MANSOURI, son épouse SANA EL HIMMA et ses filles*

*Unique et irremplaçable, aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de votre sacrifice et de l'affection dont vous n'avez jamais cessé de m'entourer.  
Votre soutien ne m'a jamais fait défaut, je vous remercie pour votre bienveillance et votre dévouement. Que dieu puisse protéger votre petite famille.*

*À mon cher oncle ABDELHAKIM EL MANSOURI, son épouse IMANE MOUKHTARI*

*Merci pour votre soutien et vos encouragements. Que Dieu vous accorde santé, réussite et longue vie.*

*À la mémoire de mon oncle ABDELMOAIM EL MANSOURI*

*Je te dédie ce travail en guise de reconnaissance et d'affection qu'aucune épreuve ne saura effacer, pas même celle du temps. Allah irahmek*

*À ma chère tante NEZHA SAAD AL BICHR*

*À la plus merveilleuse des tantes.  
Celle qui a vécu avec moi les pires et les meilleurs moments  
de mon parcours, celle qui a été là et aux petits soins pour moi, depuis mon enfance jusqu'à ce jour. J'espère que  
Dieu te garde en bonne santé, et te protège de tout mal.*

*À mon cher oncle Dr MOHAMED SAAD ALBICHR et son épouse LAILA BENSLIMANE, YASSINE ET IMANE.*

*Votre soutien ne m'a jamais fait défaut, je vous remercie pour votre bienveillance et votre dévouement. Que dieu puisse protéger votre petite famille.*

*À la famille EL HIMMA*

*Vos encouragements m'ont été d'un grand soutien. Vous vous êtes montrés de bons conseils. Vous avez toujours été à l'écoute. Petits et grands, veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon affection. Que dieu vous bénisse et vous garde en bonne santé, Merci pour votre amour.*

*À Dr AZZEDINE et MED NAWFAL EL MANSOURI et sa famille*

*Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.*

***À toute ma famille, mes tantes, RAJA, OUAFAE, KHADIJA ET JINANE EL MANSOURI***

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Votre présence rassurante et votre solidarité, m'ont aidé à me Construire et m'ont appris ce qu'est une véritable famille. Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.*

***À mes cousins, Dr AHMED EL MANSOURI et Maître LOKMANE EL MANSOURI***

*À tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur*

***À ma chère amie Dr Bouchra elberfichi***

*Chère amie, je te dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et l'amitié qui nous unie .  
Merci pour ton soutien et ton partage constant de connaissances  
Je te souhaite une vie pleine de succès, d'excellence et de joie.*

***À mes amis et ma seconde famille***

*NAWFAL, KHALIL, ALI,  
BADR, ANAS, YASSINE, OTHMANE, SAFA, SALMA, OUMAIMA, AYOUB, ISMAIL, OUSSAMA, SIMO, R  
EDA, HAMID, REDA, AHMED, ZAKARIJA, AASSIM, ANAS, AMINE, ANAS, ...*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. C'est le hasard qui fait la famille, mais c'est le cœur qui fait les amis.  
Un grand merci pour vos encouragements et votre soutien, je vous remercie d'avoir toujours été là à mes côtés.*

***À mon cher ami Dr Faycal idam***

*On a partagé 7 ans d'études médicales, des rires, des moments durs, et d'expériences inoubliables.  
Je n'oublierai jamais ce que j'ai appris avec toi.  
Je te souhaite tout le bonheur du monde.*

***Dédicace à Pr. M. JABRANE***

***Professeur en Néphrologie au CHU sous massa.***

*Vous avez été l'une des personnes qui m'ont tendu la main au début de mon parcours d'internat, vous étiez là pour guider mes premiers pas et me donner l'assurance dont j'avais besoin je vous en remercierais jamais assez.*

***À mon Maître le Professeur LAOUAD Inass Professeur de Néphrologie***

*C'est une occasion pour moi professeur pour vous remercier de votre implication, votre disponibilité. J'ai eu le privilège et l'honneur de profiter de votre enseignement et innombrables qualités humaines durant mon dernier passage en tant qu'externe et à présent en tant que résident au service.*

*Votre droiture, honnêteté et générosité n'ont d'égal que vos innombrables qualités scientifiques.*

*Veillez trouver en ces quelques lignes l'expression de ma gratitude, reconnaissance, et respect.*

*A mon Maître le Professeur FADILI wafaa Professeur de Néphrologie*

*Vous guidez nos pas au service au quotidien et à chaque chute vous nous aidez à nous relevez. Vos qualités humaines, professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession, sont pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission.*

*A mon Maître le Professeur CHETTATI Mariam Professeur de Néphrologie*

*Vos qualités humaines et vos compétences professionnelles m'ont beaucoup marquées. Mais avant tout cela je voudrais vous remercier pour tous les enseignements et savoirs que vous ne cessez de nous transmettre, le professionnalisme et la rigueur que vous essayez de nous inculquer dans notre conduite professionnelle.*

*À l'équipe du service de néphrologie du CHU de Marrakech,*

*au sein de laquelle j'ai passé six mois de mon internat et continue de vivre mes présentes années de résidanat. Une équipe avec qui je ne cesse d'apprendre dans la convivialité et la bonne humeur. Merci pour votre soutien continu.*

*À tous mes collègues de l'association des médecins internes de MARRAKECH, c'est une grande fierté pour moi d'être parmi vous.*

*À tous mes collègues de l'association des médecins internes d'Agadir*

*À tous mes professeurs et maîtres qui m'ont imbibé de leur Savoir.*

*À tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.*

*À tous ceux qui me sont très chers et que j'ai omis de citer.*

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

A ceux qui sont là depuis longtemps

A ceux qui sont là depuis toujours



*REMERCIEMENT*





**À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE MONSIEUR LE PROFESSEUR EL BOUKHANI LAHCEN PROFESSEUR DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR DE GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE ET DIRECTEUR DE L'HOPITAL IBN TOFAÏL DE MARRAKECH**

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse. Permettez-nous Maître de vous témoigner à travers ce modeste travail notre profond respect, sincère reconnaissance et gratitude. Veuillez accepter cher Maître nos vifs remerciements pour la présence et la sympathie dont vous avez fait preuve.*

**A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE :  
Professeur de chirurgie maxillo-faciale et esthétique. Chef de service de Chirurgie maxillo-faciale à l'hôpital Ibn Tofaïl de Marrakech**

**PROFESSEUR NADIA MANSOURI HATTAB**

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de nous offrir l'opportunité de diriger ce travail, Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, auprès de vous nous avons trouvé le conseiller et le guide.*

*Votre disponibilité et vos précieuses recommandations ont été pour moi d'une grande aide. Vous m'avez comblée par votre sympathie, votre modestie et vos qualités humaines, je vous remercie pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps, de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance. vous êtes notre fierté et la fierté de toute une famille chère professeur.*

*Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma profonde gratitude*

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR HANANE RAIS**

**PROFESSEUR ET CHEF DE SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE AU CHU MOHAMMED VI DE MARRAKECH**

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous garderons de vous l'image d'une maîtresse dévouée et serviable, et d'une femme dont la présence rassure et la parole apaise. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et nos remerciements les plus sincères.*

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR M. EL BOUJHI  
Professeur de chirurgie maxillo-faciale et esthétique.  
à l'hôpital Ibn Tofaïl de Marrakech

*Veillez accepter Professeur, mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse. Veuillez trouver ici, chère Maître, l'expression de mes sentiments respectueux et dévoués.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR  
PROFESSEUR D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE AU CHU MOHAM-  
MED VI DE MARRAKECH

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence et votre disponibilité, votre sympathie, votre modestie et vos qualités humaines m'ont marqué. Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail, votre collaboration m'a été précieuse, vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Je vous exprime ma profonde admiration envers vos qualités d'enseignant dévoué et bienveillant. Veuillez trouver ici l'expression de nos sentiments les plus respectueux.*



*ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations :

<b>NFS</b>	: numération de la formule sanguine
<b>TP</b>	: Taux de prothrombine
<b>TCA</b>	: Temps de céphaline activée
<b>MI</b>	: millilitres
<b>HB</b>	: hémoglobine
<b>VGM</b>	: Volume globulaire moyen
<b>CCMH</b>	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>PQ</b>	: plaquettes
<b>CSM</b>	: cellules souches mésenchymateuses
<b>PRP</b>	: Plasma riche en plaquettes
<b>PPP</b>	: Plasma pauvre en plaquettes
<b>TGF<math>\beta</math></b>	: Transforming growth factor bê ta = Facteur de croissance transformant bê ta
<b>TGF<math>\alpha</math></b>	: Transforming growth factor alpha = Facteur de croissance transformant alpha
<b>EVA</b>	: Échelle visuelle analogique
<b>IMC</b>	: indice de masse corporel
<b>UCP-1</b>	: uncoupling protein-1
<b>FDG-PET</b>	: Tomographie par émission de positons au fluorodé oxyglucose
<b>Zfp423</b>	: Protéine à doigts de zinc ou Zinc finger protein 423
<b>Zfp467</b>	: Protéine à doigts de zinc ou Zinc finger protein 467
<b>EBP</b>	: enhancer binding protein
<b>IL6</b>	: L'interleukine 6
<b>PAI-1</b>	: Plasminogen activator inhibitor -1
<b>VEGF</b>	: Vascular Endothelial Growth Factor
<b>VEGF-A</b>	: Vascular Endothelial Growth Factor A
<b>PDGF</b>	: platelet derived growth factor
<b>PECs</b>	: progéniteurs endothéliaux circulants
<b>KDR</b>	: Kinase Insert Domain Receptor
<b>ECFC</b>	: Endothelial colony forming cells

<b>BOEC</b>	: blood outgrowth endothelial cells
<b>miRNA</b>	: micro ARN
<b>MMP</b>	: matrix metalloproteinases
<b>HGF</b>	: Hepatocyte growth factor
<b>PAI-1</b>	: plasminogen activator inhibitor-1
<b>ADSCs</b>	: Adipose-Derived Stem Cells
<b>TIMP</b>	: tissue inhibitor of metalloproteinase
<b>NO</b>	: Monoxyde d'azote
<b>bFGF</b>	: basic fibroblast growth factor
<b>Mm</b>	: Millimètres
<b>MEC</b>	: Matrice extra cellulaire
<b>ATCDs</b>	: antécédents
<b>CC</b>	: Centimètre cube
<b>TA</b>	: Tissu adipeux
<b>ASC</b>	: Adipose stromal/stem cells
<b>CNV</b>	: Cellules Nucléés Viables
<b>PSM</b>	: Point de sécurité microbiologique
<b>FxCR</b>	: Fractional carbon dioxide laser resurfacing
<b>SC</b>	: Surface cicatricielle



*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>4</b>
I. Type de l'étude	5
II. Population de l'étude	5
III. Objectif de l'étude	5
IV. Critères d'inclusion	5
V. Critères d'exclusion	6
VI. Recueil des données	6
VII. Protocole de préparation de FVS	7
1. Matériel utilisé	7
2. Déroulement du prélèvement adipeux	11
3. Protocole de préparation de la FVS riche en ADSCs	16
VIII. Suivi des patients après la thérapie	24
IX. Outils statistiques	24
<b>RESULTATS</b>	<b>25</b>
I. Profil épidémiologique	26
1. Recrutement des patients	26
2. Age	26
3. Sexe	26
4. Antécédents médico-chirurgicaux et toxiques	26
5. Antécédents de prise charge initiale	27
6. Age des cicatrices	27
II. Distribution géographique	28
III. Étiologies des traumatismes	28
IV. Description des cicatrices	29
1. Topographie des cicatrices de la face	29
2. Forme de la cicatrice	30
3. Aspect de la cicatrice	30
4. Inflammation	31
5. Couleur de la cicatrice	31
6. Consistance de la cicatrice	32
7. Dimensions de la cicatrice	32
8. Sensibilité de la cicatrice	32
9. Extensibilité	32
10. Résultats du test de VANCOUVER initial	33
11. Technique de reprise cicatricielle utilisée	33
V. Résultats du prélèvement de lipoaspiration	34
1. Site du prélèvement adipeux	34
2. Volume totale de lipoaspiration :	34
3. Technique de préparation de la fraction vasculaire stromale	35
VI. Données paracliniques	35
1. Numération plaquettaire du sang total	35
2. Caractérisation immunophénotypique de la FVS	35
VII. Évaluation de la cicatrice après injection de FVS riche en CSMs	36

1. Dimensions de la cicatrice	36
2. Consistance de la cicatrice	38
3. Extensibilité	38
4. Couleur de la cicatrice	38
5. Inflammation	38
6. Sensibilité de la cicatrice :	38
7. Evolution de l'échelle de VANCOUVER	39
<b>VIII. Résultats thérapeutiques</b>	<b>36</b>
IX. Cas cliniques	41
<b>DISCUSSION</b>	<b>46</b>
<b>PARTIE 1 : RAPPEL ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE</b>	<b>47</b>
I. Rappel anatomique	47
1. Histologie de la peau	47
2. L'épaisseur dermique au niveau de la face	52
3. Fonctions de la peau	53
4. Anatomie topographique de la face	54
II. Rappel sur la cicatrisation	59
1. Définition de la cicatrisation	59
2. Processus physiologique de la cicatrisation	59
3. Facteurs influençant la cicatrisation	64
4. La cicatrisation pathologique	66
III. Rappel sur la cicatrisation	68
1. Généralités :	68
2. Les différents types de cellules souches	69
3. Les cellules souches mésenchymateuses (CSM)	70
<b>PARTIE 2 : LE TISSU ADIPEUX</b>	<b>73</b>
I. Le tissu adipeux autologue	73
1. Le tissu adipeux blanc et brun	73
2. Les adipocytes	74
3. Fonctions du tissu adipeux blanc	75
4. Fonction vasculaire du tissu adipeux	76
<b>PARTIE 3 : LA FRACTION VASCULAIRE STROMALE DU TISSU ADIPEUX : UNE THE RAPIE CELLULAIRE INNOVANTE A POTENTIEL RÉGÉNÉRATIF</b>	<b>83</b>
I. Du tissu adipeux aux cellules souches mésenchymateuses	83
II. Définition et composition de la FVS	86
III. Propriétés de la fraction vasculaire stromale	87
1. Propriétés angiogéniques	87
2. Propriétés immunomodulatrices	88
3. Propriétés antifibrotiques	89
4. Propriétés de régénération	89
IV. Les procédés de fabrication de la FVS :	90
1. Procédés enzymatiques	90
2. Procédés mécaniques :	92
<b>PARTIE 4 : MISE EN POINT SUR LES DIFFERENTES EXPERIENCES DE LA FVS</b>	<b>95</b>



<b>DANS LES CICATRICES CUTANÉES.</b>	
I. Les différentes indications et méthodes de préparation des cellules souches et de la FVS.	<b>95</b>
II. Résultats thérapeutiques et recommandations.	<b>96</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>99</b>
<b>RESUMES</b>	<b>101</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>108</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>114</b>



# *INTRODUCTION*



Toute blessure du derme progresse en formant une cicatrice qui par définition est indélébile ; impossible ainsi de la faire disparaître.

Toutes les cicatrices ne se valent pas et varient considérablement en termes d'apparence, de forme, de consistance, et d'extensibilité en fonction du terrain, de l'environnement et des caractéristiques du processus de cicatrisation.

Les cicatrices de la face posent un véritable problème entraînant dans certains cas une incapacité fonctionnelle ou une détresse parfois sociale causée par une esthétique indésirable , cependant il existe de multiples techniques chirurgicales et non chirurgicales pour l'atténuer : le silicone, le laser à colorant pulsé, le laser CO<sub>2</sub>, les corticoïdes, le 5-fluorouracile, la bléomycine et le massage des cicatrices, différents lasers et PRP (plasma riche en plaquettes) qui sont dans certains cas de grande efficacité.

Malgré cette grande multiplicité d'approches thérapeutiques des cicatrices cutanées, aucun étalon d'or n'a été astreint et de nouvelles méthodes sont encore nécessaires à étudier.

La médecine régénérative est le domaine d'actualité le plus intéressant de la biotechnologie. Elle est en capacité à combiner plusieurs aspects de la médecine : biologie cellulaire et moléculaire, biomatériaux et ingénierie tissulaire . Ils visent tous à régénérer , à réparer ou à remplacer des tissus.

Récemment, Parmi les nombreuses sources de cellules souches mésenchymateuses (CSM), le tissu adipeux a reçu un important intérêt dû à la forte concentration de cellules souches et à la facilité d'accès. Par conséquent, la greffe de cellules est actuellement largement utilisée en médecine et gagne une attention croissante dans le domaine de la médecine régénérative du fait leur capacité à s'autorenouveler et à se différencier en plusieurs types de cellules ce qui est crucial pour le renouvellement et la régénération physiologiques des tissus après une blessure[27].

Les effets de la thérapie par cellules souches peuvent être attribués à une multitude de molécules sécrétées par les adipocytes et les cellules stromales associées qui affichent des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives, de plus, favorisent la prolifération, migration et activité sécrétoire des fibroblastes, des cellules épithéliales et endothéliales [123].

Ce concept a considérablement élargi les applications thérapeutiques possibles aux défauts tissulaires nécessitant un remodelage critique dans le cadre d'une correction volumétrique tissulaire.

Notre étude opte pour une technique chirurgicale peu invasive par l'injection de fraction vasculaire stromale riche en CSM suspendues dans un milieu enrichi en Plasma Riche en Plaquettes (PRP).

En profitant des vertus biologiques et physiologiques qui lui sont attribués et déjà vérifiés au cours d'études cliniques acceptés et publiés notamment en chirurgie esthétique [103] et dans d'autres disciplines (dermatologie[14],rhumatologie[101], Neurologie[119]...). Ces études certifient que l'injection des cellules souches mésenchymateuses dérivés du tissu adipeux et de la fraction stromale vasculaire dans des sites lésionnels (cicatrices, lésions neurologiques , osté o-arthrites...) améliore et accélère le processus cicatriciel.

L'objectif de notre étude prospective, réalisée au sein du service de chirurgie maxillo-faciale et esthétique du CHU Mohammed VI de Marrakech en collaboration avec le centre de médecine régénérative du même CHU ,étalée sur une durée de 9 mois,est d'évaluer l'apport de l'injection de la fraction vasculaire stromale riche en CSM issues du tissu adipeux suspendues dans un milieu enrichi en Plasma Riche en Plaquettes : dans des sites lésionnels des séquelles de cicatrices cutanées de la face dont le but principal est de remplacer une cicatrice «vicieuse» par une nouvelle cicatrice que l'on espère moins gênante et plus discrète et a terme , il vise à identifier des pistes permettant d'optimiser l'utilisation thérapeutique et le monitoring biologique des thérapies cellulaires issues du tissu adipeux dans des indications ciblant la régénération tissulaire et la cicatrisation, voir même de retenir un protocole et des indications à la base des données de littérature et des résultats de notre étude.



---

*MATERIELS ET METHODES*



---

## **I. Type de l'étude :**

Nous nous sommes intéressés dans notre travail à l'étude prospective d'une série de patients porteurs de cicatrices cutanées de la face qui vont bénéficier de l'injection de fraction vasculaire stromale riche en CSM issues du tissu adipeux suspendues dans un milieu enrichi en Plasma Riche en plaquettes au sein du service de chirurgie maxillo-faciale et esthétique du CHU MOHAMED VI, Marrakech.

Cette étude a porté sur une période de 9 mois, allant du mois mars 2022 au mois de décembre 2022.

## **II. Population de l'étude :**

Nous avons retenu pour l'étude huit patients ayant bénéficié d'injection FVS riche en ADSCs suspendues dans un milieu enrichi en PRP dans leurs cicatrices de la face étalées sur la période citée ci-dessus.

Les dossiers des patients ont été constitués d'une manière prospective grâce à une fiche de recueil des données (annexe 1) dans notre service et les patients ont été suivis régulièrement.

## **III. Objectif de l'étude :**

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence l'apport de la médecine régénérative par autogreffe de FVS riche en ADSCs suspendues dans un milieu enrichi en Plasma Riche en Plaquettes dans les séquelles de cicatrices cutanées de la face à travers une étude descriptive, prospective afin de retenir des indications dans ce domaine.

## **IV. Critères d'inclusion :**

Tous les patients consentants porteurs de cicatrices inesthétiques de la face ; rougeâtre, inflammatoire, dure, hyper chromique, déprimées ou de bride cicatricielle, éligibles à une liposuction atraumatique du tissu adipeux.

Les cicatrices évoluant depuis plus de six mois et (ou 3 mois après reprise chirurgicale)

## V. Critères d'exclusion :

- Les cicatrices instables
- Les cicatrices infectées
- Les cicatrices d'origine tumorale

## VI. Recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation et un bilan de cicatrice avant et après injection de CSM (Annexe1)

Ces fiches ont été remplies au fur et à mesure de la prise en charge des patients.

Les données recueillies par ces fiches se rapportent aux aspects suivants :

- Données anamnestiques : identité du patient, sexe, profession, antécédents Médico-chirurgicaux, histoire de la cicatrice, prise en charge initiale.
- Données cliniques : symptomatologie, examen physique de la cicatrice appréciant ses caractéristiques : Dimensions (longueur, largeur et épaisseur), couleur, consistance, extensibilité regroupés par le test de Vancouver en un seul score.

C'est un test objectif quantitatif qui vise à fournir un standard pour l'analyse du tissu cicatriciel. Ce score varie entre 0 et 13, avec 0 pour une peau normale, et 13 pour une cicatrice très pathologique : la couleur est cotée de 0 (normal) à 3 (pourpre), l'inflammation est appréciée par la rougeur, la douleur et l'infiltration de la cicatrice, cotée de 0 (normal) à 2 (inflammatoire), l'extensibilité de la peau de 0 (normale) à 5 (rétraction permanente), l'épaisseur du pli est cotée de 0 (normal) à 3 (5 mm)

- La sensibilité de la cicatrice est évaluée par une échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 (pas de douleur) à 10 (maximum de douleur) avec de 0-3 : pas de douleur à gêne minime, de 3-6 gênante, 7-10 : douloureuse.
- La forme, le nombre, la localisation de la cicatrice.

- Les paramètres du prélèvement adipeux : –Date du prélèvement, Site du prélèvement adipeux, Volume du prélèvement adipeux et volume, Nombre de tubes PRP, date d'acheminement.
- Les paramètres d'isolation biologique ; Technique d'isolation utilisée, taux de plaquettes, Nombre de CSM a la cyrtométrie
- Données paras cliniques : Taux de plaquettes – Nombre des CSM a la cyrtométrie
- L'évolution et les résultats à court et à moyen terme

Cette étude ne présente aucune atteinte à l'éthique professionnelle et aux droits des enquêtes.

## **VII. Protocole de préparation de FVS :**

### **1. Matériel utilisé :**

Nous avons utilisé le Kit : SVF isolation kit system CELLGENIC® (Figure 1) pour la préparation de la fraction vasculaire stromale issue du tissu adipeux.

Ce kit est composé de (Tableau 1) :

**Tableau I : Composition du SVF isolation kit system CELLGENIC®**

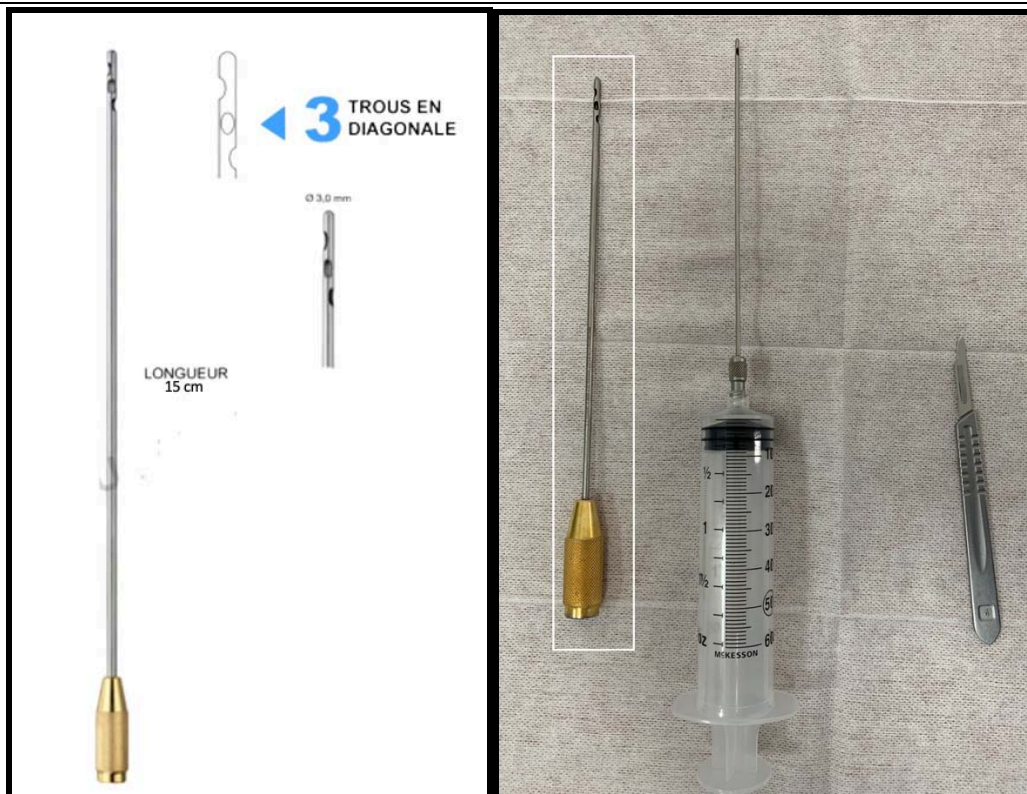
1 x Cellgenic extracteur cellulaire de 4,5ml
3 x 60 ml seringues
2 x 20 ml seringues
1 x 10 ml seringues
2 x 18 Gauge aiguilles
3 x 18 G intranules
7 x Tubes de centrifuge coniques de 50 ml
6 x 8.5 cc Tubes citratés
1 x 21 gauge dispositif de prélèvement sanguin
2 x compresses alcool
1 x Tourniquets
1 x Filtre





**Figure 1: Kit SVF isolation kit system CELLGENIC®**

La lipoaspiration atraumatique a été faite via une Canule à liposuccion, 15cm de long a 3 millimètres de diamètre à bout mousse a trois orifices terminaux diamétralement opposés à l'extrémité distale de la canule (Figure 2) permettent la collecte atraumatique du tissu adipeux.



**Figure 2 : Canule de lipoaspiration atraumatique .**

La préparation de la fraction vasculaire stromale riche en CSM suspendues dans un milieu enrichi en Plasma Riche en plaquettes issue du tissu adipeux prélevé par lipoaspiration a été réalisée au centre de médecine régénérative ; inclus de nombreuses étapes détaillés dans le chapitre ; Préparation de la FVS riche en ADSCs, et ce en utilisant le materiel suivant :

La centrifugation pour isolation du PRP ainsi que la centrifugation de la FVS après lavage sont réalisées à l'aide de la centrifugeuse préprogrammée (Figure 3) :



**Figure 3 : Centrifugeuse préprogrammée.**

Agitateur-Incubateur utilisé :



**Figure 4 : Agitateur-Incubateur ; MINI SHAKING INCUBATOR (NB-205) ®.**

La preparation de la FVS necessite une étape d'activation des cellules souches isolés ainsi des plaquettes et ce effectué par un activateur cellulaire par lumière LED :



**Figure 5 : Activateur de cellules par lumière LED LCA (NB-306) ®.**

## **2. Déroulement du prélèvement adipeux :**

Durant notre étude, Une consultation pré thérapeutique est de règle. Elle consiste à établir le contact médecin-patient permettant d'instaurer un climat de confiance afin que le patient comprenne le principe du traitement et adhère à l'étude, en plus de la transmission de quelques informations nécessaires en pré-geste notamment l'interdiction de prise de traitement anticoagulant les jours qui précèdent le geste (jusqu'à 10 jours en préopératoire). Un consentement éclairé après explication du déroulement de l'étude et des risques du procédé thérapeutique aux patients désireux essayer cette alternative thérapeutique soumis à nos critères.

Le traitement est réalisé en ambulatoire au service de chirurgie maxillo-faciale et esthétique du CHU Mohammed VI de Marrakech.

En pré-geste un bilan d'hémostase comprenant une NFS et dosage du TP et TCA, ainsi qu'un examen clinique abdominal minutieux est réalisé afin de guetter d'éventuelles contre-indications à la réalisation de la lipoaspiration abdominale (hernie...), en même temps un échantillon de sang est prélevé au niveau de la face antérieure du coude par un prélèvement simple dans des tubes de 8.5cc contenant le citrate comme anticoagulant pour préparation du PRP.



La préparation du matériel et de table opératoire se fait en respectant les règles d'asepsie rigoureuses qui comprends, l'ouverture et préparation du Kit SVF isolation kit system CELLGENIC<sup>®</sup>, préparation de la canule de lipoaspiration préalablement stérilisée, préparation de sérum à base de xylocaïne adrénaline pour infiltration des zones de prélèvements, ainsi que des compresses stériles (Figure 6).

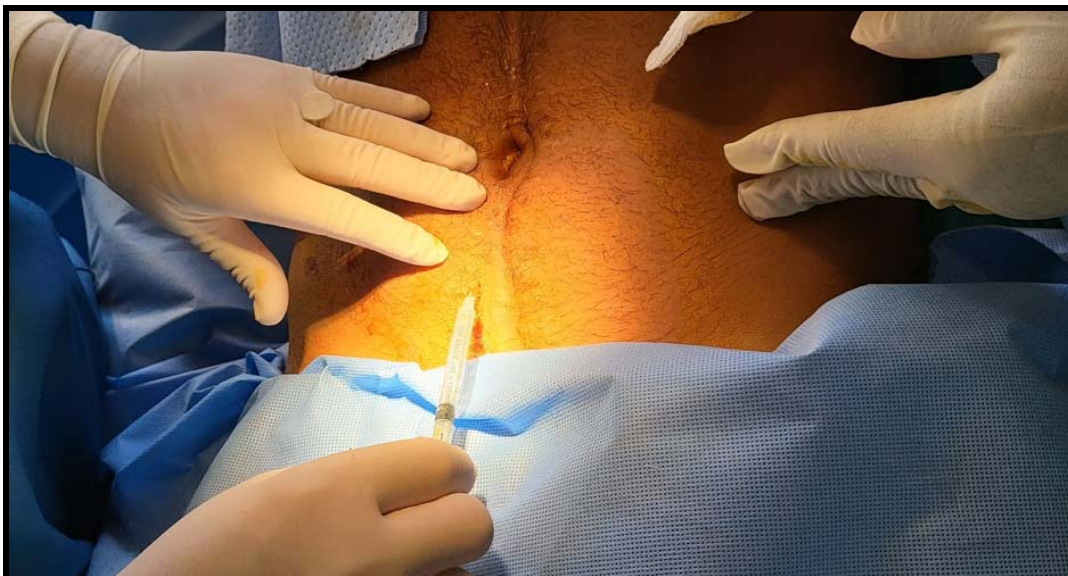


**Figure 6 : Préparation du matériel pour lipoaspiration.**

Le patient bénéficie initialement d'une douche en pré-geste par un agent antiseptique à base de Povidone iodée (4 %) en solution moussante. En second lieu ; patient en place en décubitus dorsal, une asepsie au bloc de chirurgie ambulatoire au service de chirurgie maxillo-faciale et esthétique par la réalisation d'une désinfection soignée du site de prélèvement par bétadine scrub suivi d'un rinçage au sérum physiologique et enfin une désinfection par bétadine 10%.

Une anesthésie locale par Lidocaïne 20 mg/ml adrénaline 0,005 mg/ml aguetant, diluée à 1/10 au sérum physiologique, en injection sous cutanée (Figure7) ; après effet anesthésiant

une incision cutanée de quelques millimètres permet l'introduction de la canule de prélèvement. Cette incision est réalisée à 1 ou 2 centimètres en dehors de la zone de prélèvement, afin qu'elle soit la plus discrète possible et de minimiser les rançons cicatricielles.



**Figure 7 : Anesthésie locale par injection sous cutanée de Lidocaïne 20 mg/ml adrénaline 0,005 mg/ml aguettant, diluée a 1/10 au sérum physiologique.**

L'aspiration de la graisse est réalisée manuellement ; Une seringue de 20 millilitres est vissée à la canule de prélèvement, et une dépression douce est assurée par l'attraction du piston hors de la seringue de 5-8 ml au sein de la seringue, afin d'éviter toute aspiration excessive qui pourraient léser les cellules adipeuses et compromettre leur survie. Des mouvements doux de va et vient en éventail à partir du point de ponction permettent de réaliser de multiples tunnels de prélèvement (Figure 8). La graisse est prélevée en profondeur, sous le fascia superficialis, pour diminuer le risque de lésion cutanée et de dépression disgracieuse.



**Figure 8 : Processus de lipoaspiration atraumatique par aspiration à la seringue**

Les seringues de tissu adipeux collectées (Figure 9) en circuit fermé sont ensuite transportées de façon stérile avec les tubes de sang collecté pour le PRP au laboratoire du centre de médecine régénérative sur un trajet de 5km (20min de route en voiture) avec une fiche de communication (annexe 2) après préparations et manipulations ci-dessous ; la fraction vasculaire stromale riche en ADSCs est reçue, scellée et étiquetée dans une seringue de 2.5cc, le liquide reçu et aspiré à la réception en bloc ambulatoire sur table par des seringues micro-fine de 1ml pour permettre des injections en sous-cutané atraumatiques (Figure 11).

En post-lipoaspiration immédiate, un pansement modelant est confectionné avec des bandes élastiques drainantes au niveau du site de lipoaspiration (Figure 10).





**Figure 9 : Tissu adipeux collecté lors de la lipoaspiration**



**Figure 10 : Mise en place de bandes élastiques confectionnés au niveau du siège de lipoaspiration**





**Figure 11 : Préparation de la FVS riche en ADCSs suspendues dans un milieu enrichi en Plasma Riche en Plaquettes**

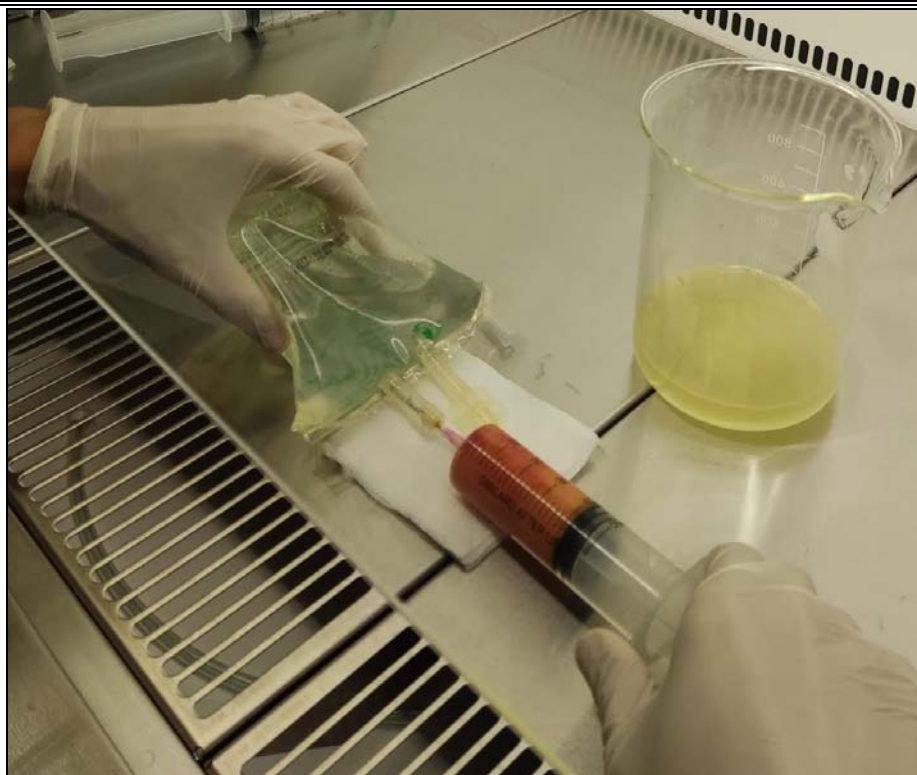
### **3. Protocole de préparation de la FVS riche en ADSCs :**

#### **3.1 Procédé enzymatique de préparation de la FVS**

Lors de la réception du prélèvement de lipoaspiration au laboratoire du centre de médecine regenerative, le procédé enzymatique est entrepris pour l'extraction de cellules régénératives qui se déroule sur quatre étapes :

##### **1re étape : le lavage du tissu adipeux.**

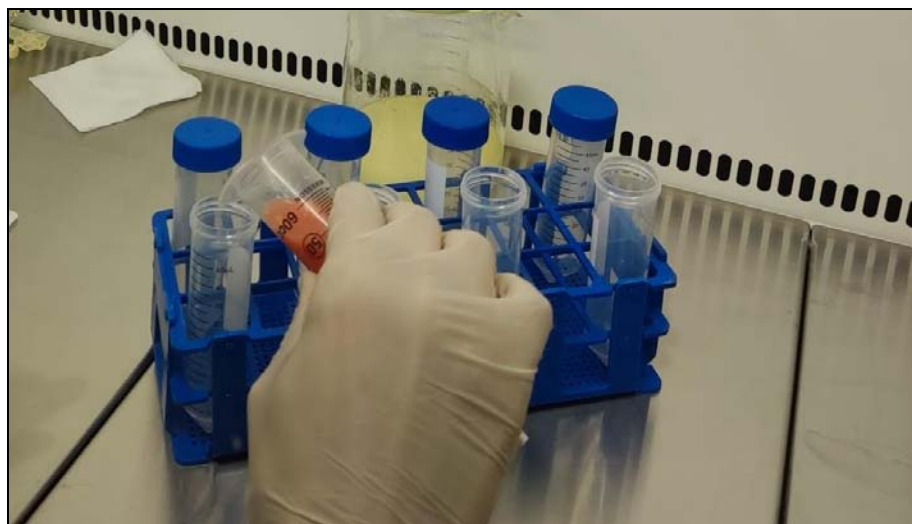
Le lavage ce fait par sérum physiologique permet l'élimination des debris cellulaires, des globules rouges mais aussi permet l'élimination du liquide d'infiltration (Figure 12).



**Figure 12 : Lavage du tissu adipeux par serum physiologique.**

**2<sup>ème</sup> étape : La digestion enzymatique.**

Après lavage du tissu adipeux, le tissu est inversé dans des flacons (Figure 13) suivis par l'étape clé de la manipulation qui est l'ajout de l'enzyme : collagénase (Figure 14) pour digestion du TA et se effectué dans un incubateur-agitateur à 37°C (Figure 15) afin de garantir l'homogénéisation de l'activité enzymatique, une agitation constante est requise tout au long de ce stade pendant 15 à 20 min..



**Figure 13 : Mise en place du tissu adipeux prélevé dans des flacons.**



**Figure 14 : Ajout de l'enzyme : Collagénase.**



**Figure 15: Mise en place des flacons contenant le TA lavé et la collagénase en incubation à 37°C et agitation constante.**

**3<sup>ème</sup> étape : L'isolement et lavage de la FVS:**

Après incubation-agitation l'étape de lavage comprends un lavage de la solution (avec un cycle (Figure 16) de centrifugation/remise en suspension du culot cellulaire contenant la FVS (Figure 17) suivi de cycles de lavage de la FVS (Figure 18); cette étape permet principalement a l'inactivation de la protéase par dilution avec le liquide de lavage et le retour à température ambiante.

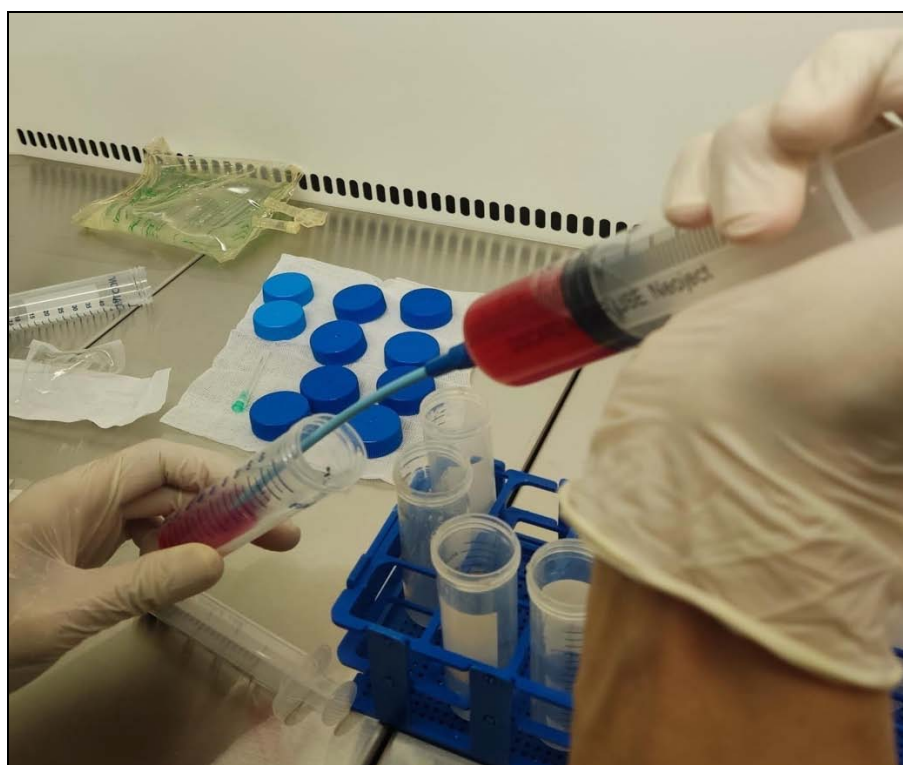


**Figure 16: Etape de centrifugation.**





**Figure 17: Remise en suspension du culot cellulaire contenant la FVS.**



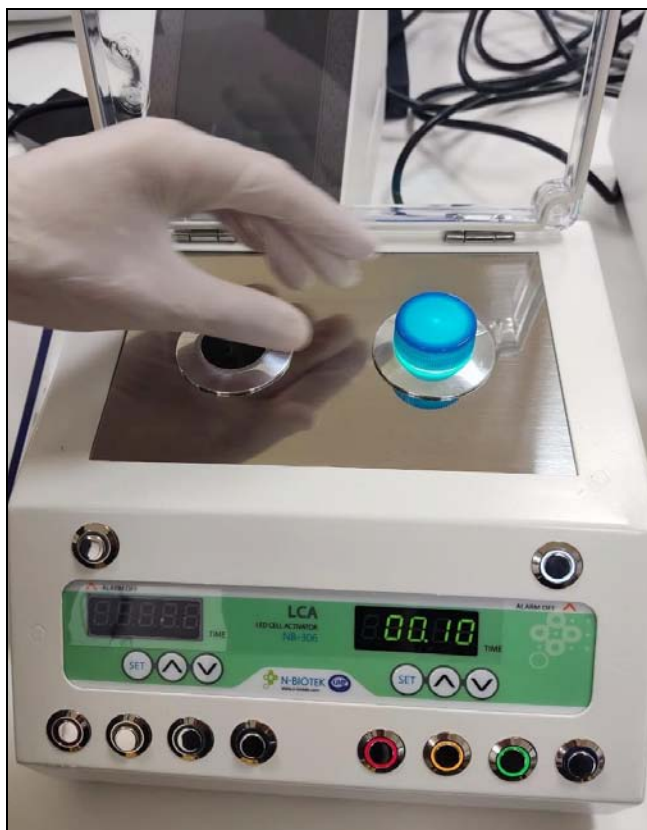
**Figure 18: Cycle de lavage de la FVS.**

**4<sup>ème</sup> étape : Resuspension de la FVS**

Une centrifugation ultime permet d'isoler la FVS (Figure 19). Celle-ci est remise en suspension, à cette étape que le PRP est associé à la FVS suivi d'une activation cellulaire à la lampe LED (Figure 20).



**Figure 19 : Resuspension de la FVS .**



**Figure 20a : Activation de la FVS riche en CSM suspendues dans un milieu enrichi en Plasma Riche en plaquettes.**

Le mélange CSMA et PRP a été réacheminé dans une boîte stérile, à température ambiante au service de chirurgie maxillo-faciale et esthétique avec un trajet de retour de 5 kms (20min) .



**Figure 20b : Produit final ;FVS riche en CSM.**

### 3.2 Préparation du PRP

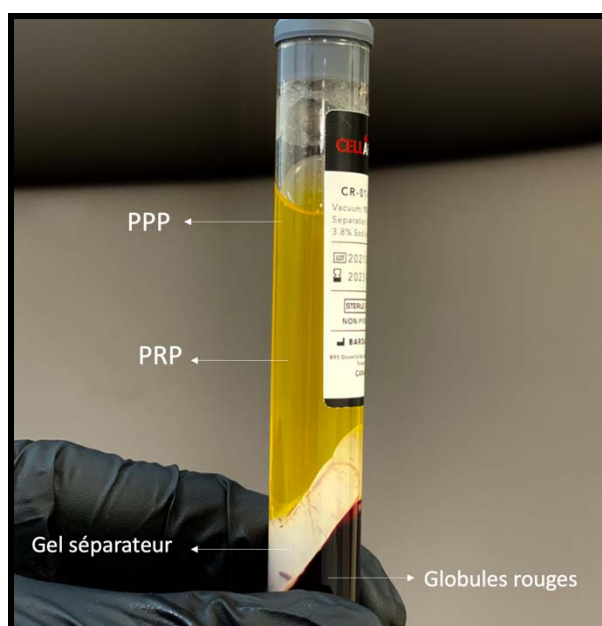
Un échantillon de sang de 8ml x 6 est prélevé de la veine basilique au niveau de la face antérieure du coude par un prélèvement simple dans des tubes de 8.5cc x 6 contenant le citrate comme anticoagulant fournis avec le Kit SVF isolation kit system CELLGENIC®. Il est transféré au laboratoire en même temps que le prélèvement de graisse abdominale.

#### Centrifugation :

La centrifugation est réalisée dans une centrifugeuse pré-programmée (Figure 3) :

Ce qui permet d'obtenir quatre compartiments (Figure 21) :

- Le fond du culot, correspond aux hématies, il représente 55% en volume du contenu du tube.
- Le gel séparateur. Séparant le PRP du plasma pauvre en plaquettes.
- Le plasma riche en plaquettes.
- La partie supérieure est le plasma acellulaire ; plasma pauvre en plaquettes (PPP).
- Ainsi à l'aide d'une seringue stérile, le PRP est prélevé directement du tube.



**Figure 21 : Tube du plasma riche en plaquettes avec différents compartiments après centrifugation. [40]**



## **VIII. Suivi des patients après la thérapie :**

Chaque patient faisant partie de l'étude a bénéficié d'un suivi régulier et approprié et ce par un suivi à J3 de l'intervention ; ou l'on examine le siège de lipoaspiration à la recherche de toute complication notamment un éventuel hématome post lipoaspiration ou une éventuelle infection du site de prélèvement avec un examen de la cicatrice et on note tout changement sur tous les paramètres étudiés ( Dimension , Couleur , inflammation , sensibilité et extension ...) ou un effet indésirable ; Ainsi, l'évolution de la cicatrice après injection de la FVS est évaluée au fur et à mesure de l'étude et ce à 1 mois , 2 et 3 mois post reprise.

## **IX. Outils statistiques :**

La saisie des textes a été faite sur le logiciel Microsoft Word et celle de s graphiques et des tableaux sur le logiciel Microsoft Excel.



## **I. Profil épidémiologique :**

### **1. Recrutement des patients :**

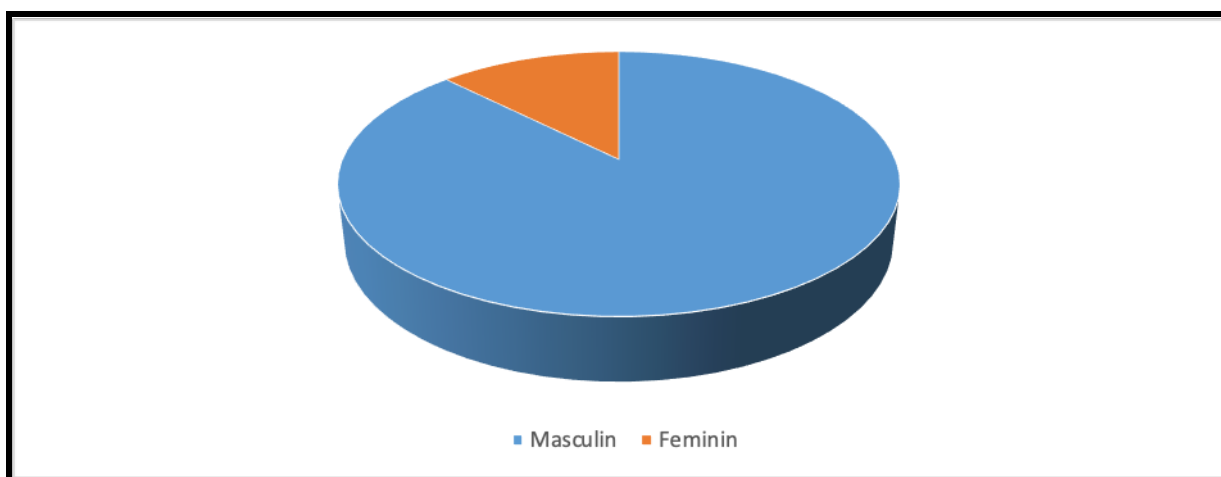
Huit patients présentant 10 cicatrices ont bénéficié de l'injection de Fraction vasculaire stromale issue du tissu adipeux et ayant bénéficié de reprise de leurs cicatrice faciale durant une période de 9 mois allant du mois de Mars 2022 au mois de Décembre 2022.

### **2. Age :**

L'âge moyen de nos patients était de 34.2 ans avec des extrêmes allant de 22 ans à 49 ans.

### **3. Sexe :**

Notre série a été marquée par une nette prédominance masculine. Pour 8 cas de patients inclus porteurs de cicatrices de la face, nous avons inclus 7 patients de sexe masculins soit 87.5 % des cas et 1 seule patiente de sexe féminin soit des cas 12.5%.



**Figure 22 : Répartition des patients selon le sexe**

### **4. Antécédents médico-chirurgicaux et toxiques :**

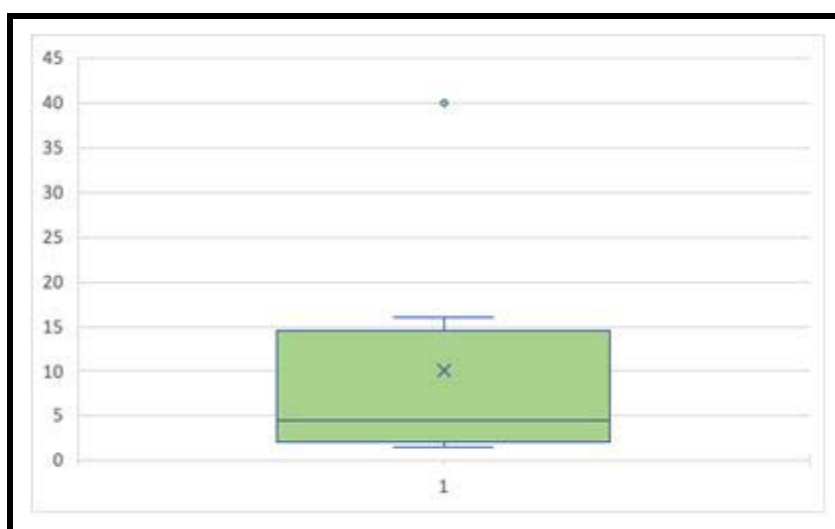
- Médicaux : Aucun patient ne présentait d'antécédents médicaux
- Chirurgicaux : 2 patients avaient des antécédents chirurgicaux soit 25% des patients
- Toxiques : 1 seul patient était tabagique lors de l'étude soit 12.5% de nos patients

### **5. Antécédents de prise charge initiale :**

- 5 cicatrices n'ont pas été pris en charge initialement soit 50% des cicatrices
- 5 cicatrices ont été suturés initialement soit 50% des cicatrices
- Aucune cicatrice n'a été traitée par cicatrissage dirigée
- 2 cicatrices ont été reprises chirurgicalement 1 an avant la thérapie soit 20%
- Aucun patient n'a bénéficié de séance de lipofilling.

### **6. Age des cicatrices :**

Les âges des cicatrices incluses dans notre étude étaient différents avec une moyenne d'âge de cicatrices à 10.06 ans et avec des extrêmes allant de 40 ans à 18 mois.

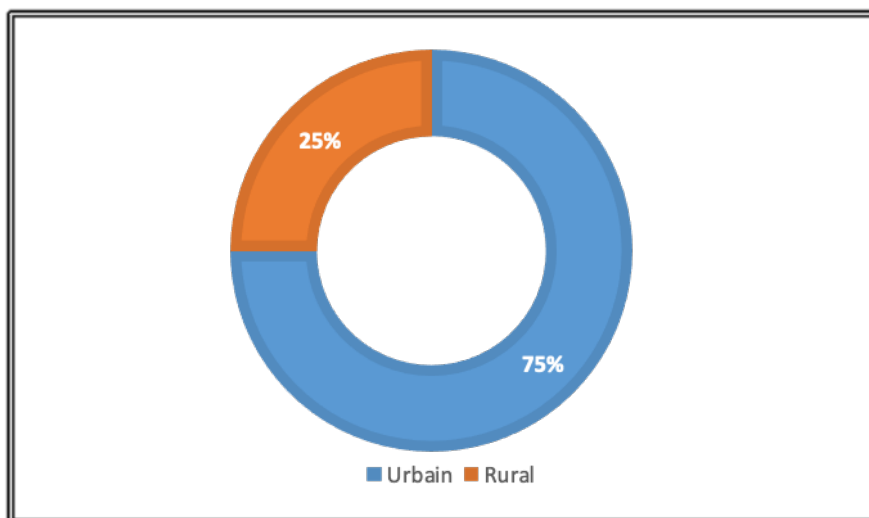


**Figure 23 : Age et moyenne d'âge des cicatrices en années.**

## II. Distribution géographique :

Parmi les huit patients inclus dans notre série, six patients provenaient du milieu urbain soit 75%, contre deux patients du milieu rural soit 25%.

On note ainsi une nette prédominance des patients consultants provenant du milieu urbain.



**Figure 24 : Répartition des patients selon la distribution géographique**

## III. Étiologies des traumatismes :

Dans notre série de huit patients, trois se sont présentés pour des cicatrices suite à un accident de la voie publique (AVP) ; soit 37% des cas, trois patients pour des cicatrices suite à des agressions par arme blanche soit 37% et deux suite à des accidents domestiques.

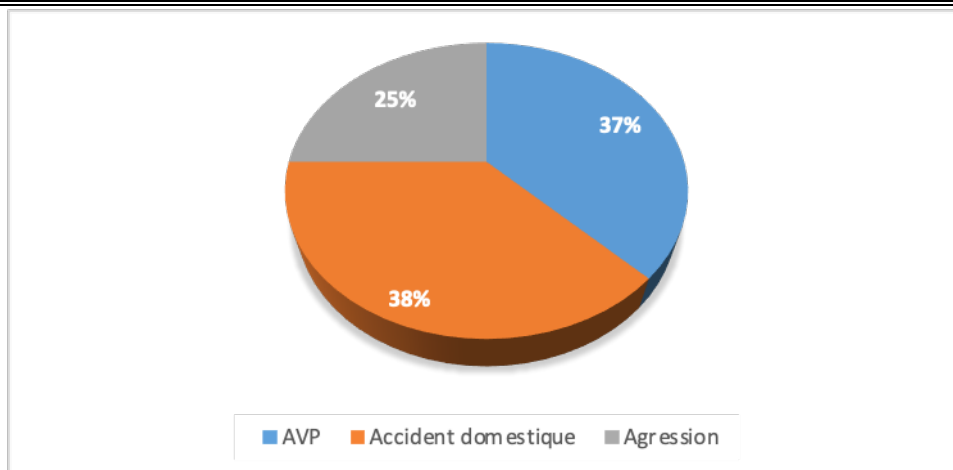


Figure 25 : Répartition des étiologies de traumatismes .

#### IV. Description des cicatrices :

##### 1. Topographie des cicatrices de la face :

La zone de la face la plus touchée par les traumatismes chez les patients inclus dans notre étude ; a été la région jugale avec 6 cicatrices à localisation jugale a 60% dont une cervico jugale et une autre temporo jugale.

Suivie par les cicatrices frontales, et palpébrales à parts égales a 20 %.

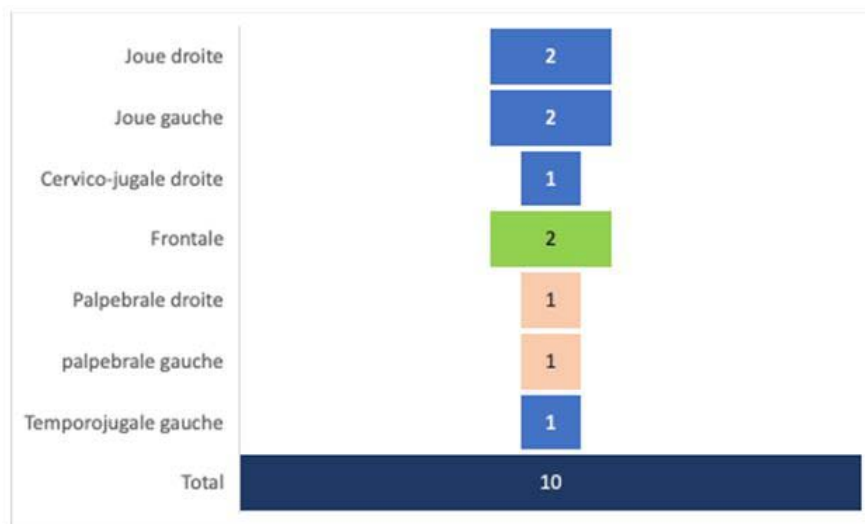
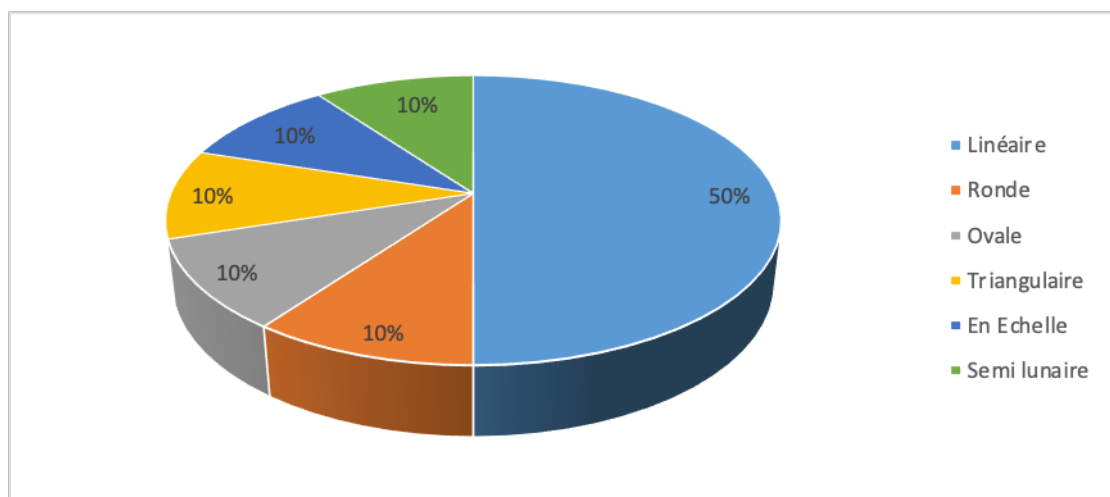


Figure 26 : Topographie des cicatrices de notre série .

## 2. Forme de la cicatrice

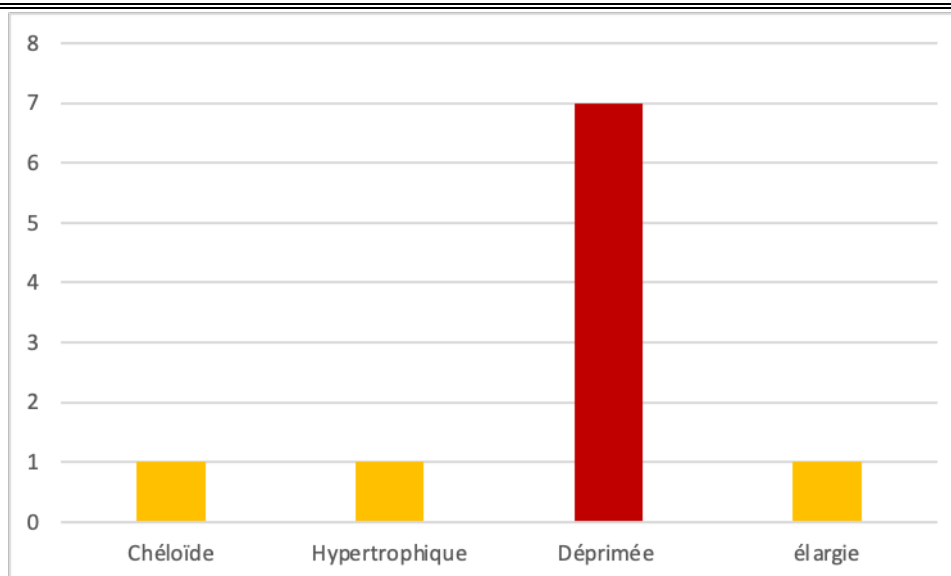
Parmi les patients inclus dans notre série ayant bénéficié de reprises de cicatrices traités par injection de fraction vasculaire stromale riche en CSMs, on note une prédominance de cicatrices de forme linéaire avec un total de 5 cicatrices soit 50% de l'ensemble des cicatrices, à contrario le reste des cicatrices de forme ronde, ovale, triangulaire, en échelle et semi-lunaire étaient chacune unitaires.



**Figure 27 : Répartition selon la forme des cicatrices**

## 3. Aspect de la cicatrice :

Les cicatrices reprises étaient dominées à 70% par des cicatrices déprimées faisant un total de 7 cicatrices déprimées, par contre les cicatrices chéloïde, hypertrophique et élargie étaient unitaires chacune.



**Figure 28 : Aspect des cicatrices traités.**

Dans la série de cicatrices reprises on note la présence de quatre cicatrices dans des zones à forte densité capillaire dont deux cicatrices sourcilières et deux cicatrices jugales chez l'homme : on note que ces quatre cicatrices avaient la particularité d'être alopeciques.

#### **4. Inflammation :**

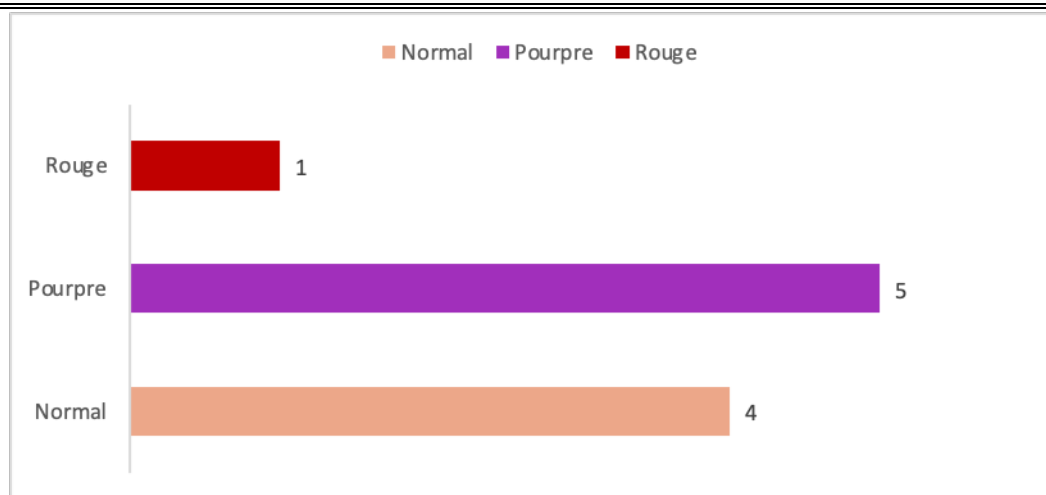
L'évaluation de l'inflammation repose essentiellement sur l'appréciation du degré de rougeur, chaleur, douleur et l'infiltration des cicatrices, ainsi dans notre série 4 cicatrices étaient inflammatoires soit 40% de l'ensemble des cicatrices prises en charge contre 6 cicatrices non inflammatoires.

#### **5. Couleur de la cicatrice :**

Les cicatrices reprises dans notre série étaient dominées par les cicatrices de couleur pourpre qui étaient au nombre de 5 cicatrices soit 50%, suivies des cicatrices de couleur de peau normale qui étaient au nombre de 4 soit 40%.

Seulement une seule cicatrice de nos patients présentait un aspect de couleur rouge.





**Figure 29 : Répartition des cicatrices selon la couleur .**

### **6. Consistance de la cicatrice :**

Parmi les dix cicatrices reprises, six cicatrices cicatrices étaient souples soit 60% de l'ensemble des cicatrices, deux cicatrices avaient une consistance dure soit 20% et enfin deux cicatrices étaient fermes.

### **7. Dimensions de la cicatrice :**

Dans notre série les moyennes des longueurs, largeurs, et épaisseurs étaient respectivement de 63.6mm, 4.9mm, et de 4.4mm.

### **8. Sensibilité de la cicatrice :**

La moyenne de sensibilité des patients traités était de 1.2/10 et ce évaluée sur (EVA) échelle visuelle analogique ; trois patients présentaient une cicatrice gênante (entre trois et six), le reste des patients ne présentaient pas ou peu de gêne (sensibilité entre zéro et trois), par contre aucun patient ne présentait une sensibilité évaluée de plus de 5/10.

### **9. Extensibilité :**

Parmi les dix cicatrices de notre série ; trois cicatrices présentaient une extensibilité maximale avec rétraction permanente et déformation soit 30% des cicatrices traitées, quatre cicatrices présentaient un aspect de bride, blanchi à l'étirement soit 40%, deux cicatrices

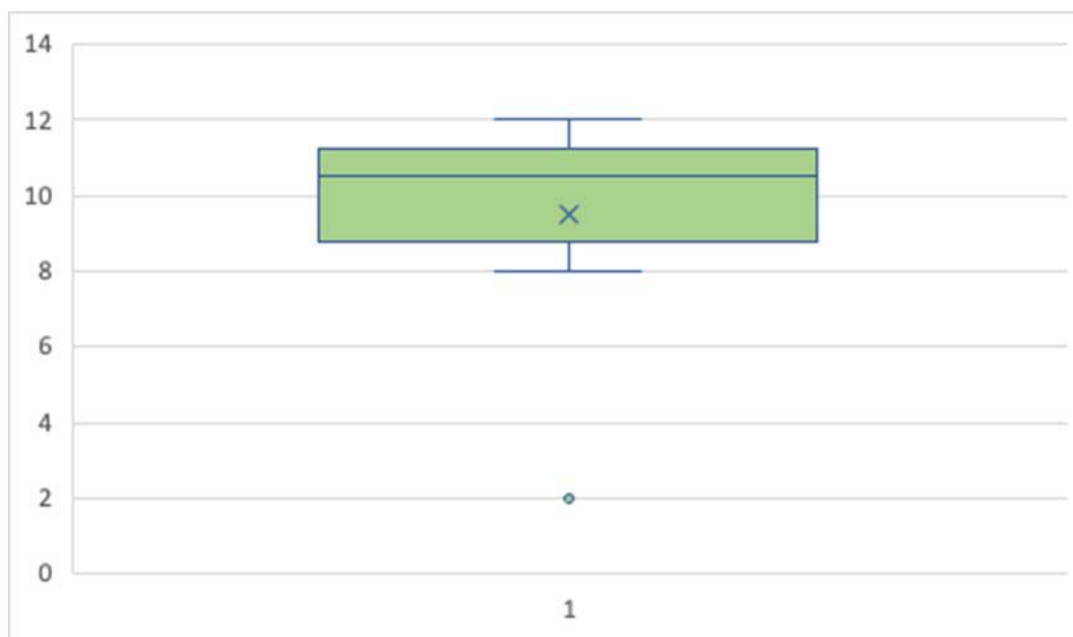
étaient solides et peu extensibles, et enfin une seule cicatrice était souple à résistance minimale, aucun de nos patients ne présentait une cicatrice souple avec début de tension.

### **10. Résultats du test de VANCOUVER initial :**

L'évaluation du score de VANCOUVER initial note des différences entre les cicatrices.

la moyenne du score obtenue est de 9.5/13.

Les extrêmes allant de 2 à 12.

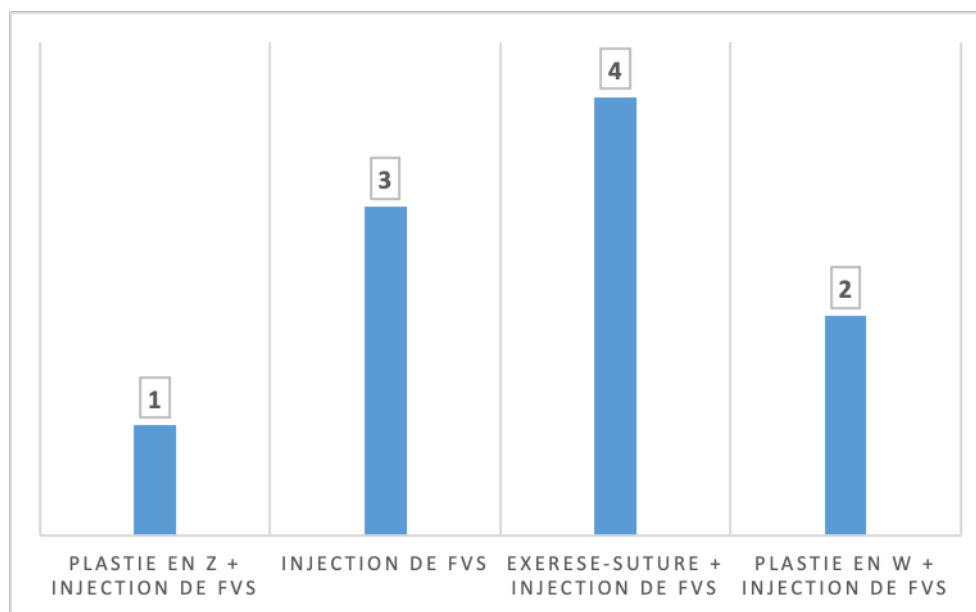


**Figure 30 : Résultats du test de VANCOUVER initial .**

### **11. Technique de reprise cicatricielle utilisée :**

Dans notre série les dix cicatrices ont bénéficié de différentes techniques de reprises chirurgicales selon le type et la localisation de ces dernières en association avec l'injection de la fraction vasculaire stromale riche en cellules souches mésenchymateuses issues du tissu adipeux (ADSCs) ; ainsi on note que quatre cicatrices soit 40 % des cicatrices ont bénéficié d'exérèse-suture associée à l'injection de la FVS en per et post chirurgie, trois cicatrices ont bénéficié d'injection de FVS riche en ADSCs sans reprise chirurgicale, deux cicatrices (20%) ont été repris chirurgicalement par une plastie en W associée à l'injection de la FVS en per et post

chirurgie et une seule cicatrice a été reprise par plastie en Z associée à l'injection de la FVS en per et post chirurgie. (Figure 31)



**Figure 31 : Technique de reprise cicatricielle utilisée .**

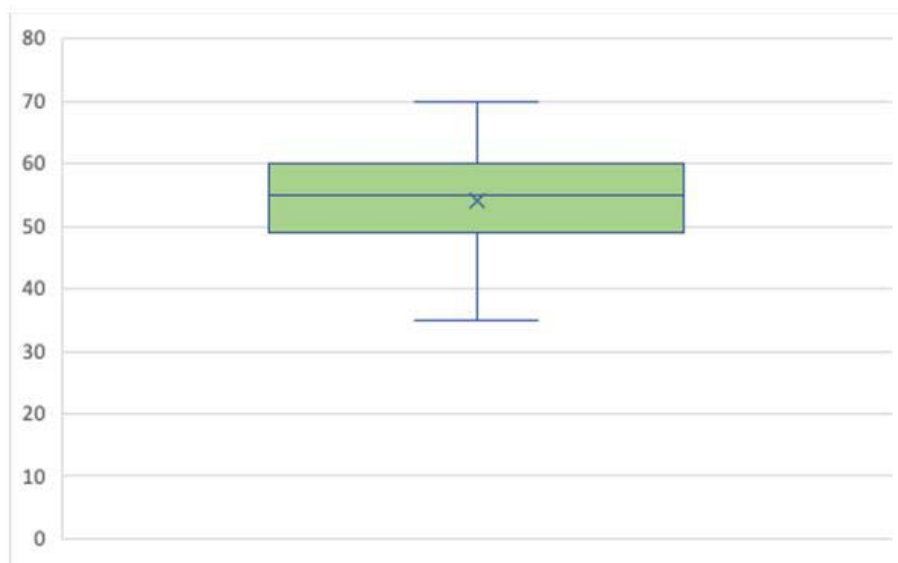
## **V. Résultats du prélèvement de lipoaspiration**

### **1. Site du prélèvement adipeux :**

L'ensemble des prélèvements par lipoaspiration chez les patients a été réalisé au niveau de la zone abdominale péri-ombilicale a 100% des patients par incision à 2-3 mm.

### **2. Volume totale de lipoaspiration :**

On note que la moyenne de l'ensemble du volume de lipoaspiration adipeux est de 54.11 cc, avec des extrêmes allant de 70 cc a 35cc.



**Figure 32 : Volume de lipoaspiration du tissu adipeux en ml .**

### **3. Technique de préparation de la fraction vasculaire stromale :**

La technique d'isolation de la FVS via le tissu adipeux utilisée dans notre série pour la totalité des patients était la technique d'isolation enzymatique.

## **VI. Données paracliniques :**

### **1. Numération plaquettaire du sang total**

L'ensemble des patients ont bénéficié d'un hémogramme en pré-geste ; on note ainsi une valeur moyenne du taux de plaquettes dans le sang total de 278 000<sup>e</sup>/ml avec des extrêmes allant de 158x10<sup>3</sup> à 289x 10<sup>3</sup>.

### **2. Caractérisation immunophénotypique de la FVS.**

Le comptage et le phénotypage des cellules ont été fait chez tous les patients.

Les cellules isolées ont été caractérisées par un test de Cytométrie de flux, les marqueurs CD90+/CD105+/CD73+ ont été détectés dans notre population de cellules.

**Tableau II : Caractérisation immunophénotypique de la fraction vasculaire stromale.**

	<b>Numération</b>	<b>Frequence (%)</b>
Total cells	13986	27%
CD105+	573	3,47%
CD90+	445	2,50%
CD73+	208	1,15

## **VII. Évaluation de la cicatrice après injection de FVS riche en CSMs**

L'évaluation de l'évolution de l'effet thérapeutique des injections de la fraction vasculaire stromale riche en ADSCs a été appréciée sur les nombreux caractéristiques cités en amont ; l'inflammation, couleur, consistance, dimension, sensibilité, extensibilité, avec comparaison des scores du test de VANCOUVER avant l'intervention et en immédiat, 1 mois, 2 mois, 3 mois en post reprise.

### **1. Dimensions de la cicatrice :**

La longueur de la cicatrice a légèrement changer lors de l'évaluation mensuelle des patients avec une moyenne passé de 63,8 mm en pré-geste passée à 63,2mm puis 62.6mm, 61mm et a 61.2mm respectivement en post geste immédiat a 1 mois, 2 mois, et 3 mois post reprise. (Figure 33)

La largeur de la cicatrice a subi un important changement puisqu'on note une moyenne passée de 8 mm en pré-geste à 4,9 mm en post geste immédiat, a 1,9 mm au 1<sup>er</sup> mois, 1.4 mm au 2<sup>ème</sup> mois, puis a 1.5mm au 3<sup>ème</sup> mois. (Figure 34)

Aussi l'épaisseur a présenté une nette amélioration avec une moyenne initiale de 4,4 mm passée à 1,2mm en post geste immédiat , a 0,8mm au 1<sup>er</sup> mois, a 0,9mm au 2<sup>ème</sup> mois et enfin à 1 mm au 3<sup>ème</sup> mois.(Figure 34)

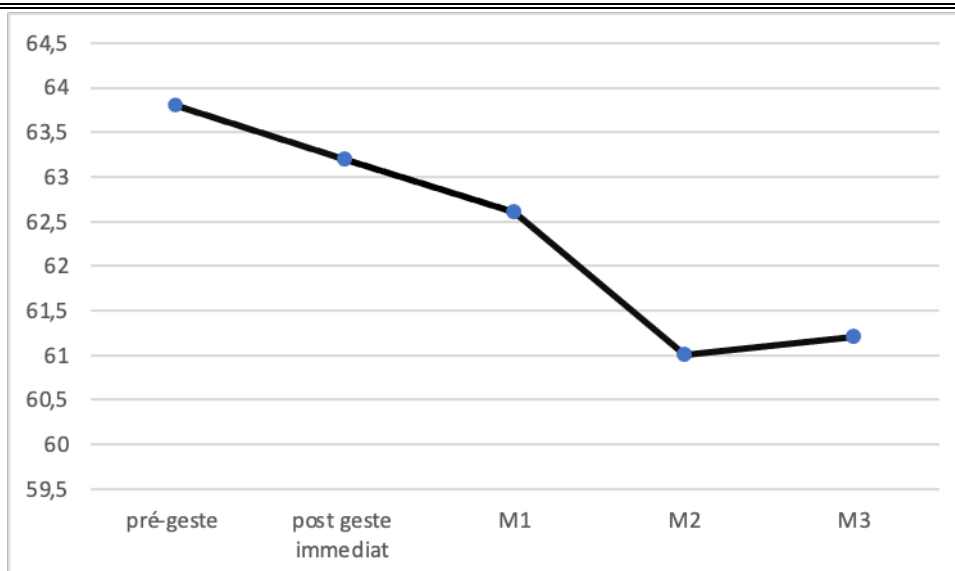


Figure 33 : Évolution de la longueur en mm.

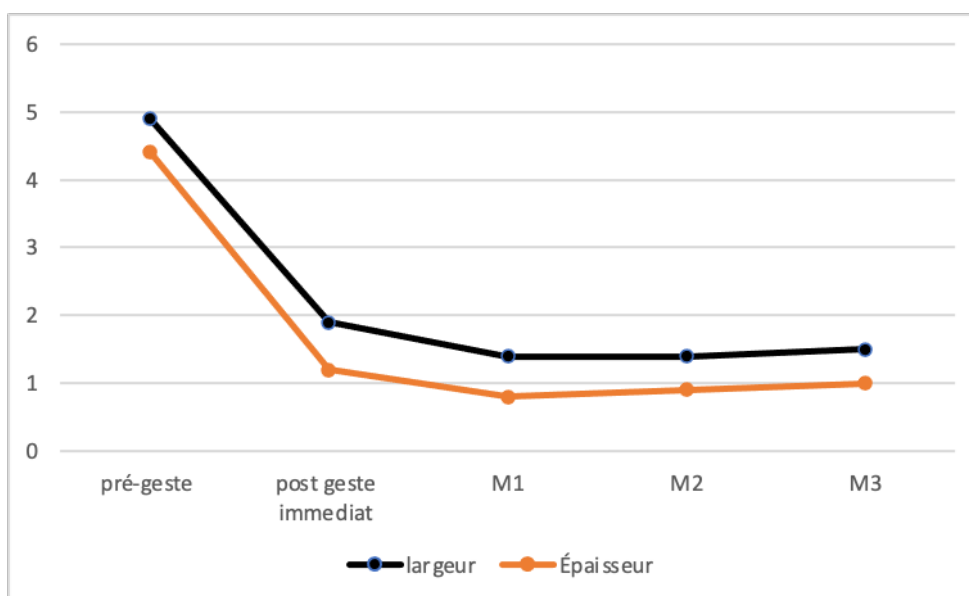


Figure 34 : Évolution de la largeur et épaisseur en mm.

## 2. Consistance de la cicatrice :

On constate à trois mois de l'évolution que sept des cicatrices reprises sont souples soit 70 %, et une cicatrice ferme (10%) et deux cicatrices dures soit 20%.

### **3. Extensibilité :**

Parmi les dix cicatrices étudiées ; huit cicatrices étaient souples avec résistance minime soit 80% des cicatrices reprises, une cicatrice était souple avec début de tension avec, et une seule cicatrice est restée solide a peu extensible.

### **4. Couleur de la cicatrice :**

On a constaté lors de l'évolution des cicatrices que six cicatrices sur dix sont devenues de teinte rosée a trois mois d'évolution en post reprise avec injection de FVS riche en ADSCs soit 60% des cicatrices reprises, trois cicatrices sont devenues de teinte calquées à la peau du patient ;30% des cas, et une seule cicatrice pourpre et une seule cicatrice rouge.

### **5. Inflammation :**

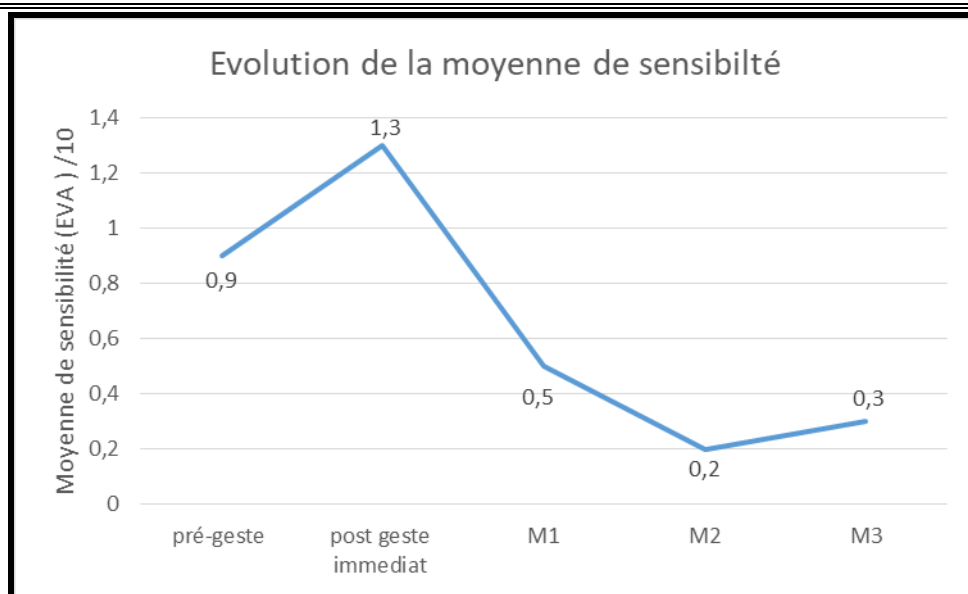
Après trois mois d'évolution, on constate que ; que huit cicatrices soit 80% des cas sont devenues de couleur normale sans inflammation, alors que seulement deux patients soit 20% des cas présentaient des cicatrices légèrement inflammatoires peu infiltrés.

### **6. Sensibilité de la cicatrice :**

Après la reprise cicatricielle avec injection de la FVS riche en ADSCs, on note une élévation de la sensibilité évaluée par EVA passée ainsi d'une moyenne de 0.9/10 a 1.3/10.

Suivie d'une évolution décroissante du premier au deuxième mois, suivie d'une légère élévation au troisième mois.

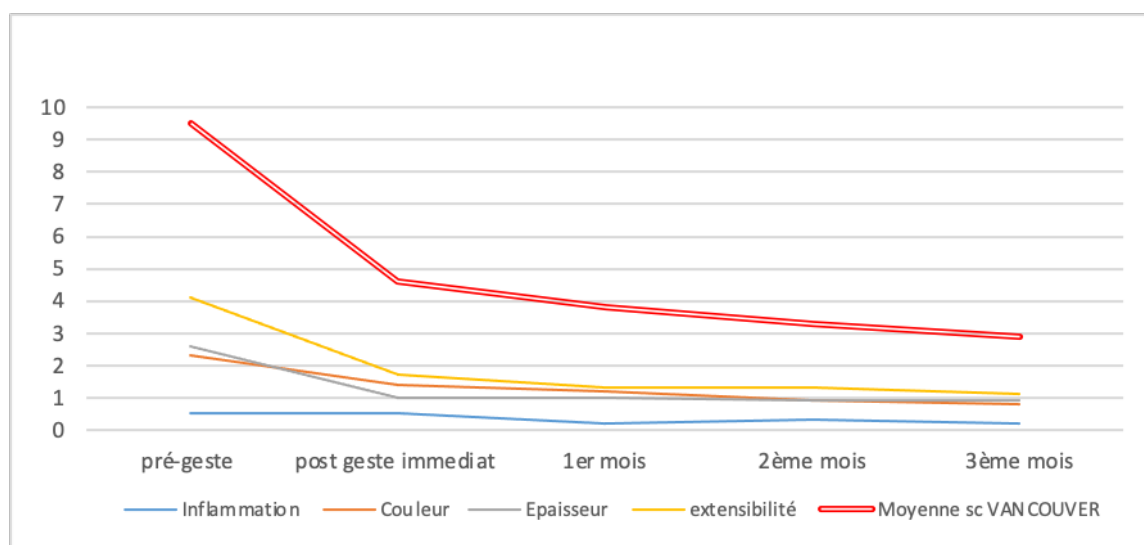
Ainsi a trois mois d'évolution neufs des cicatrices traités en présentaient plus de sensibilité avec une EVA a 0/10 pour l'ensemble des patients, hormis un seul patient qui a présenté une sensibilité gênante évaluée à 3/10 en EVA.



**Figure 35 : Évolution de la moyenne de la sensibilité.**

### 7. Evolution de l'échelle de VANCOUVER :

Le score de VANCOUVER moyen initial était de 9,5 avec une évolution favorable post reprise cicatricielle a 2,9 au 3<sup>ème</sup> mois ; tenant en compte l'évolution de l'inflammation, la couleur, l'épaisseur et l'extensibilité des cicatrices (Figure 36), (Tableau 3).



**Figure 36 : Évolution de la moyenne du score de VANCOUVER et de l'ensemble des paramètres intervenant.**



**Tableau III : Évolution de la moyenne du score de VANCOUVER et des paramètres : Inflammation-Couleur-Épaisseur-Extensibilité.**

Paramètres	Pré-geste	Post geste immédiat	1 <sup>er</sup> mois	2 <sup>ème</sup> mois	3 <sup>ème</sup> mois
Inflammation	0,5	0,5	0,2	0,3	0,2
Couleur	2,3	1,4	1,2	0,9	0,8
Épaisseur	2,6	1	1	0,9	0,9
Extensibilité	4,1	1,7	1,3	1,3	1,1
Moyenne sc VANCOUVER	<b>9,5</b>	4,6	3,8	3,3	<b>2,9</b>

## VIII. Résultats thérapeutiques :

**Tableau IV : Tableau résumant l'évolution des paramètres des cicatrices avant et après reprise avec injection de FVS .**

Paramètres		Avant geste	Après reprise+injection de FVS
Inflammation	Normale	60%	80%
	Inflammatoire	40%	20%
Couleur	Normale	40%	30%
	Rosé	0%	50%
	Rouge	10%	10%
	Pourpre	50%	10%
Longueur en mm		63,8	61,2
Épaisseur en mm		1,2	0,9
Largeur en mm		4,9	1,5
Consistance	Souple	60%	70%
	Ferme	20%	10%
	Dure	20%	20%
Extensibilité	Souple, résistance minime	10%	80%
	Souple, début de tension	0%	10%
	Solide, peu extensible	20%	10%
	Bride, blanchi à l'étirement	40%	0%
	Rétraction permanente ; déformation	30%	0%
Sensibilité	Pas ou peu gênante	70%	90%
	Gênante	30%	10%
	Hyperalgique	0%	0%
Test de VANCOUVER	Moyenne	9,5	2,9

## **IX. Cas cliniques :**

### **-Patient 1 :**

Monsieur R.E âgé de 45 ans, sans ATCDs pathologiques particuliers victime initialement d'une agression par arme blanche au niveau jugal gauche il y'a 2 ans, dans les suites de l'agression il se présente aux urgences du CHU et bénéficie initialement d'un lavage et d'une suture simple.

Le patient actuellement consulte pour cicatrice inesthétique.

A l'examen clinique : Cicatrice linéaire jugale gauche déprimée non inflammatoire, de 80mm de longueur, 8mm de largeur et 5mm d'épaisseur, la consistance était souple avec résistance minime, la cicatrice n'était pas sensible.

Le score de VANCOUVER initial était de 6.

Une consultation pré-geste a été réaliser avec une transmission d'informations clés aux patient et signature de consentement.

### **La NFS initiale :**

-HB : 15.2 g/dl – VGM: 92 Fl – CCMH: 33.2 g/%

-Pq : 223 000 /mm<sup>3</sup>

### **Bilan d'hémostase :**

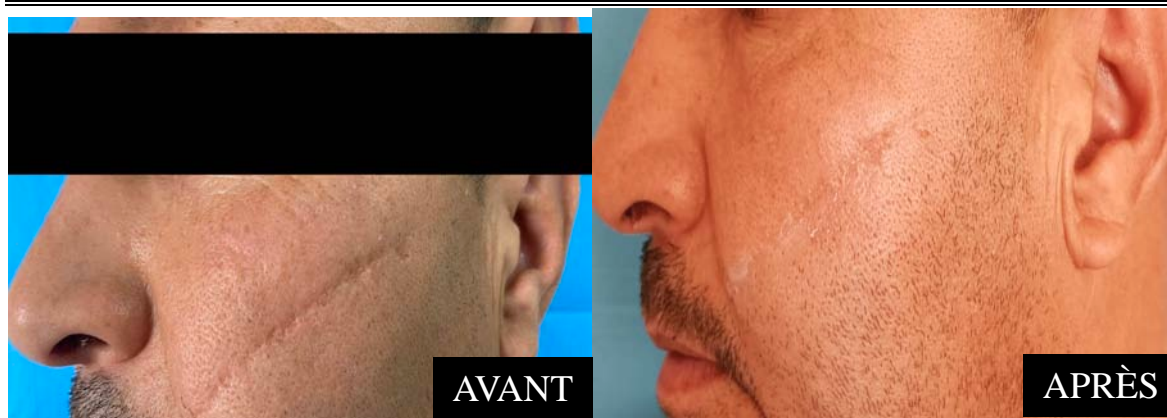
-Tp : 98%

-TCA : 31/30 Ratio : 1.03

Le volume de lipoaspiration de la graisse abdominale sous cutanée était de 66 cc.

Après injection de la FVS et après 3 mois d'évolution, l'examen trouve une cicatrice de couleur normale d'aspect calqué a la couleur de peau, la longueur et la largeur n'ont pas changer par contre l'épaisseur à diminuer de 3mm.

Le score de VANCOUVER est devenu a 1.



**Figure 37 : Résultat obtenu sur la cicatrice du patient 1.**

**-Patient 2 :**

Madame N.A âgée de 49 ans, sans ATCDs pathologiques particuliers victime initialement d'un AVP a point d'impact jugal gauche il y'a 40 ans, en immédiat la patiente n'avait pas bénéficié de traitement initial.

La patiente a bénéficié d'une reprise cicatricielle a deux reprises par cicatrissage dirigée la première en 2015 et la deuxième en 2021.

Devant la persistance de la gêne esthétique la patiente consulte en février 2022.

L'examen clinique trouve une cicatrice linéaire jugale gauche chéloïde ; hypertrophique dure fibreuse, blanchi à l'étirement de couleur rouge inflammatoire et sensible , la sensibilité a été estimée a 5/10 a l'EVA.

Initialement la longueur était de 80mm, la largeur a 8mm, et l'épaisseur a 5mm

Le score de VANCOUVER initial était de 12.

Une consultation pré-geste a été réaliser avec une transmission d'informations clés aux patient et signature de consentement.

**La NFS initiale :**

-HB : 13.2 g/dl – VGM : 89 Fl – CCMH : 34 g/%

-Pq : 320000 /mm<sup>3</sup>

**Bilan d'hémostase :**

-Tp : 97%

-TCA : 29/30 Ratio : 0.9

Le volume de lipoaspiration de la graisse abdominale sous cutanée était de 58 cc.

La patiente a bénéficié d'excision chirurgicale avec injection de FVS riche en ADSCs et après 3 mois d'évolution, l'examen trouve une cicatrice de couleur rosé, la longueur n'a pas changé par contre l'épaisseur et la largeur ont repris progressivement leurs dimensions initiales respectivement à 8mm et la largeur a 5mm, la sensibilité évaluée a 3/10

Le score de VANCOUVER est devenu a 10.



**FIGURE 38 : Résultat obtenu sur la cicatrice du patiente 2.**

**-Patient 3 :**

Monsieur H.A âgé de 29 ans, sans ATCDs pathologiques particuliers victime initialement d'un accident domestique il y'a 4 ans, qui a été responsable de lésion jugale droite non traitée initialement.

Devant la gêne esthétique le patient consulte au mois de mars 2022.

A l'examen clinique : Cicatrice triangulaire jugale droite rouge inflammatoire, alopecique, de 55mm de longueur, 5mm de largeur et 2mm d'épaisseur, la consistance était souple, blanc- chi a l'étirement, la sensibilité était évaluée à 3/10 a l'EVA.

Le score de VANCOUVER initial était de 11.

Une consultation pré-geste a été réaliser avec une transmission d'informations clés aux patient et signature de consentement.

**La NFS initiale :**

-HB : 16.1 g/dl – VGM : 83 Fl – CCMH : 32 g/%

-Pq : 253 000 /mm<sup>3</sup>

**Bilan d'hémostase :**

-Tp : 98%

-TCA : 30/30 Ratio : 1

Le volume de lipoaspiration de la graisse abdominale sous cutanée était de 52cc.

Après injection de la FVS et après 3 mois d'évolution, l'examen trouve une cicatrice de couleur rosé inflammatoire, la longueur et l'épaisseur n'ont pas changé par contre la largeur à diminuer de 3mm.

On note une stimulation de la croissance capillaire initialement dans les zones alopéciques.

Le score de VANCOUVER est devenu a 3.



**FIGURE 39 : Résultat obtenu sur la cicatrice du patient 3.**



## *DISCUSSION*



## PARTIE 1 : RAPPEL ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

### I. Rappel anatomique :

#### 1. Histologie de la peau

La peau est un des organes les plus complexes du corps humain qui isole et protège l'organisme du milieu extérieur et joue un rôle capital dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme et la thermorégulation corporelle en plus des rôles multiples dans les fonctions sensorielles et métaboliques telle la synthèse de la vitamine D. La surface cutanée varie selon la taille et le poids du sujet, son épaisseur et aussi variable selon le sexe et sa localisation sur l'organisme. [125]

La peau est constituée de trois couches qui sont de la superficie à la profondeur : L'épiderme, le derme et l'hypoderme. (Figure 40) : bien distinctes auxquelles sont associées des annexes, tel que les glandes sudoripares et les follicules pilosébacés.

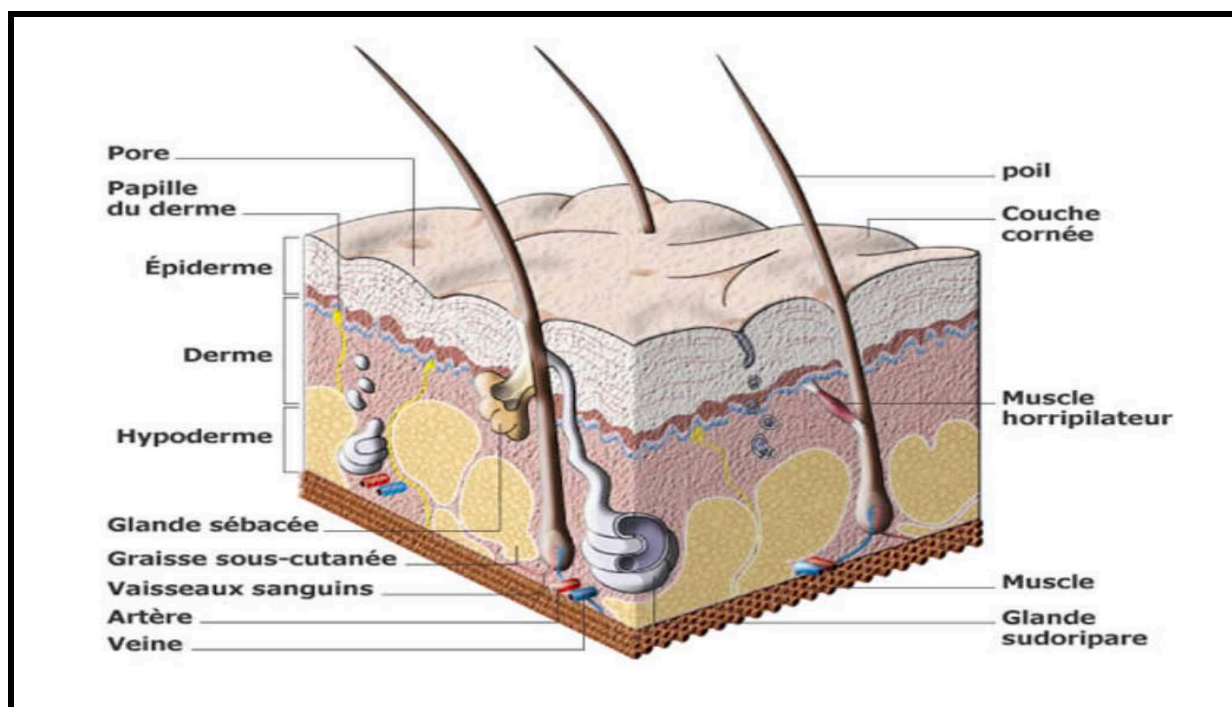
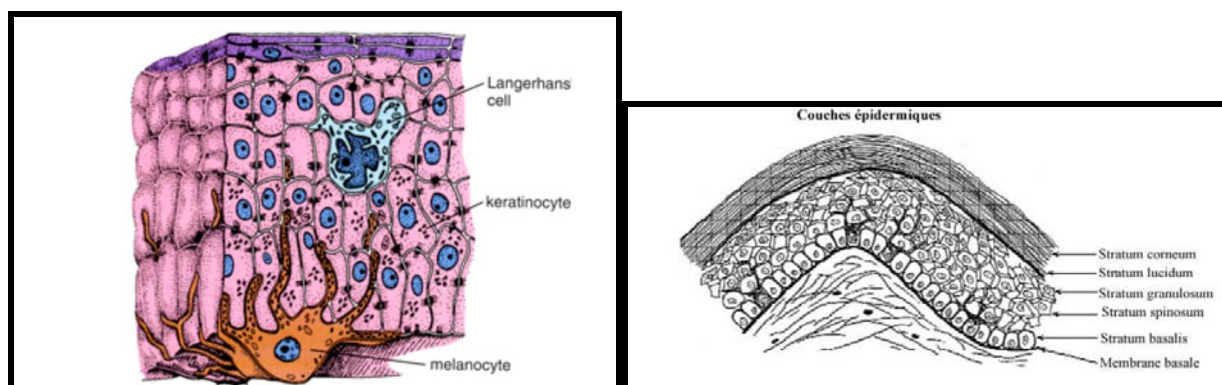


Figure 40 : Structure de structure de la peau



**A-L'ÉPIDERME** la couche la plus superficielle de la peau est un épithélium pavimenteux stratifié kératinisé ; constitué de cellules vivantes : les kératinocytes (ainsi que des mélanocytes, cellules de Langerhans et de Merkel) (Figure :41a)



**Figure 41a : Les différentes cellules de l'épiderme**    **Figure 41b : Couches cellulaires de l'épiderme**

Son épaisseur varie selon sa localisation : de 0,04 mm pour les paupières jusqu'à 1,6 mm pour la plante des pieds et la paume des mains.

Des trois couches constituant la peau , l'épiderme est la seule à ne pas être vascularisée.[126]

On peut distinguer au sein de l'épiderme quatre couches cellulaires, de l'intérieur vers l'extérieur (figure 41b) :

- la couche basale ou germinative = stratum germinativum : la couche la plus profonde de l'épiderme. C'est une couche monocellulaire, en contact avec la jonction dermo-épidermique.
- la couche épineuse (corps muqueux de Malpighi) = stratum spinosum : couche qui se compose d'environ 5 strates de kératinocytes, composé de cellules volumineuses de formes polygonale solidement reliés les unes aux autres par de nombreux desmosomes ce qui confère une importante résistance mécanique a cette couche cellulaire.
- la couche granuleuse = stratum granulosum : Souvent composé de 3 strates de kératinocytes de forme plate riches dans leurs cytoplasmes de différentes granulations dites d'Odland : granulations kératohyalines et kératinosomes ; qui sont

également observés en périphérie de la cellule et fusionnent avec la membrane plasmique pour libérer la matrice extracellulaire ; composés de lipides qui vont consolider les adhésions cellulaires avec les desmosomes.

- la couche cornée = stratum corneum : composé selon la topographie de 4 à 20 strates de cellules aplaties et complètement kératinisées ; appelés les cornéocytes qui ont perdus leur noyau et l'ensemble de leurs organites intracellulaires dans cette couche cornée on peut différencier deux sous-couches ; la plus profonde ; Le stratum compactum profond qui joue un rôle de barrière (formé de cornéocytes étroitement adhérents) au-dessus de cette sous-couche : la couche la plus superficielle de l'épiderme appelée couche desquamante ou stratum disjonctum. Les cornéocytes qui la composent subissent le phénomène de desquamation.

Au bout de 28 à 45 jours l'ensemble de l'épiderme se renouvelle, et ce grâce un processus de migration des kératinocytes à travers l'épaisseur de l'épiderme. Ce renouvellement peut parfois être accéléré dans certaines maladies comme le psoriasis.

Lors du processus de cicatrisation cutanée, la ré-épidermisation du bourgeon de granulation s'effectue de proche en proche via l'épithélium des berges de la plaie et des annexes cutanés lorsque ces derniers sont conservés.

### **RÉGULATION DE L'HOMÉOSTASIE ÉPIDERMIQUE**

De nombreuses molécules localement secrétés ou circulantes interviennent dans l'homéostasie épidermique pour la régulation de la balance prolifération / différenciation épidermique.

On note que les facteurs de croissance sont les molécules essentielles de cette régulation sont les facteurs de croissance principalement produites par les kératinocytes et qui ont la capacité de stimuler ou d'inhiber les mitoses des kératinocytes de la couche basale et de réguler leurs différenciations cellulaires.

Les facteurs de croissance tels que l'EGF et le TGF $\alpha$  sont des stimulants de la prolifération et de la migration des kératinocytes de la couche basale. A contrario le TGF $\beta$  qui inhibe la pro-

lifération cellulaire : étape indispensable à la différenciation et à la migration cellulaire et assure ainsi la sortie des kératinocytes du cycle cellulaire.

Lors d'une plaie l'augmentation de la concentration des TNF $\alpha$  secondaire à l'altération de la barrière cornéenne entraîne un phénomène de réparation cornéocytaire rapide.

**-LE DERME :**

❖ **Le derme est séparé de l'épiderme par une membrane basale :**

Le derme est une couche sous-jacente à l'épiderme ; couche très innervée et vascularisée elle comprend l'ensemble des glandes annexes ; c'est un tissu conjonctif fibro-élastique composé de 2 couches :

❖ **Le derme papillaire superficiel :** Riche en cellules : fibroblastes, mastocytes, lymphocytes, macrophages, monocytes, polynucléaires, éosinophiles

Des vaisseaux capillaires et lymphatiques, des terminaisons nerveuses et des récepteurs.

**Le derme réticulaire** est constitué surtout d'un dense réseau de fibres de collagène et d'élastine, les annexes épidermiques, réservoir de cellules épidermiques, l'appareil pilosébacé et les glandes sudoripares.

Son épaisseur varie considérablement selon le sujet et la région mais on pense qu'elle est comprise entre 1 et 4mm.

Il assure à la peau souplesse, hydratation, nutrition et élasticité.

**-L'HYPODERME :**

C'est un tissu conjonctif lâche qui possède la même structure que le derme mais on observe une prédominance de fibres de collagène, de protéoglycanes et de tissu graisseux ce qui engendre une brusque transition entre ces deux couches.

Il isole le derme des membranes fibreuses enveloppant les parties sous-jacentes profondes telles que les muscles.

Dans certaines régions (paupières, verge, scrotum, oreilles...), cette couche cutanée est constituée uniquement de tissu graisseux appelé pannicule adipeux.

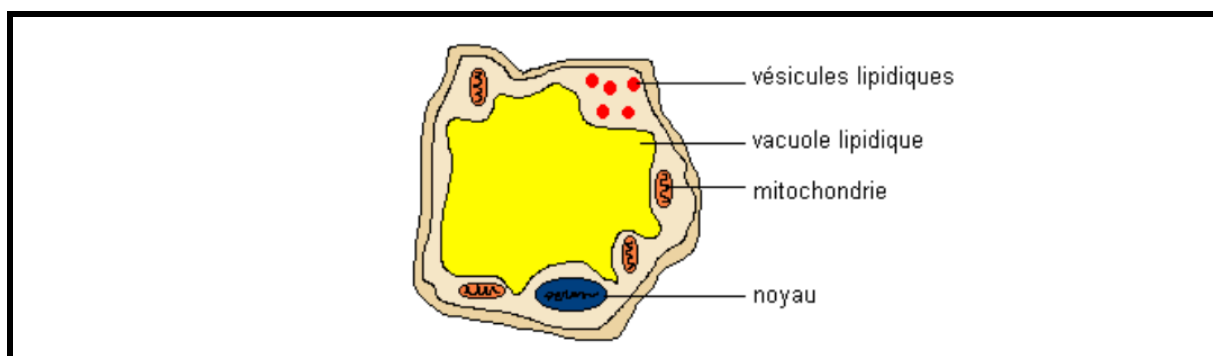
Le tissu graisseux est divisé en larges lobes adipeux par des cloisons (septa) conjonctives servant de passage aux vaisseaux et aux nerfs destinés au derme. Au niveau des cloisons se trouvent également de nombreux faisceaux de collagène tandis que les fibres élastiques sont plus fines et plus rares que dans le derme.

Chaque lobe est à son tour divisé en lobules adipeux arrondis.

Les lobules sont formés de cellules graisseuses, ce sont les adipocytes.

Ces cellules se forment à partir des pré-adipocytes, cellules fusiformes, qui s'arrondissent et se remplissent de gouttelettes lipidiques. Leur fusion engendre la formation d'une vacuole lipidique.[125]

Les adipocytes produisent des triglycérides et peuvent les emmagasiner en très grande quantité, de telle sorte que le cytoplasme entier peut être de nature lipoïdique (Figure 42)



**Figure 42 : schéma d'un adipocyte**

L'épaisseur de cette couche cutanée est en moyenne de 6,5mm.

Ce tissu sous-cutané constitue une réserve d'énergie et de nutriments, il modèle la silhouette, assure une certaine protection mécanique aux structures sous-jacentes et joue un rôle essentiel dans le processus de thermorégulation. [125]

### **Innervation de la peau :**

La peau est l'organe du toucher ; on différencie deux types d'innervation : l'innervation sensitive et l'innervation végétative.

L'innervation sensitive est composée de fibres nerveuses et de différents récepteurs, sensibles aux stimulations thermiques, mécaniques et douloureuses.

A contrario l'innervation végétative cutanée est uniquement sympathique agit principalement sur les muscles lisses, glandes sudoripares et vaisseaux.

**ANNEXES CUTANÉES:**

**Les Glandes sudoripares** ; représentés par deux glandes : Eccrines et apocrines

Les glandes eccrines s'abouchent directement à la peau, nombreuses responsables de la plus grande sécrétion sudoripare – Les glandes apocrines s'abouchent au niveau d'un follicule pileux voisin ces derniers sont les plus principalement localisés au niveau du visage.

**Les Glandes sébacées** ; produisent du sébum qui a la principale fonction de lubrifier le poil et réduire le dessèchement cutané, les glandes sébacées s'abouchent aux follicules pileux voisins, sauf au niveau des aréoles et des lèvres ou s'abouchent directement à la peau.

**Le follicule pileux** ; structure kératinisée a rôle esthétique, tactile et accessoirement rôle de protection thermique, dont les paumes, plantes et les dermo-muqueuses buccales et génitales en sont dépourvues.

**2. L'épaisseur dermique au niveau de la face**

Elle est variable d'un point à l'autre de la face ;

- Épaisse au niveau de la joue (quatre fois plus épaisse que celle de la paupière), du menton, du lobule du nez et de la lèvre supérieure.
- Fine au niveau des paupières et de la face postérieure de l'oreille.

Par ailleurs, la peau de la face est une peau fine en raison de la faible épaisseur de son épiderme. Les glandes sudoripares s'y trouvent en quantité faible ou modérée, et le nombre de follicules pilo-sébacés dépend de la région concernée. Sa surface ne présente ni crêtes, ni sillons mais un simple quadrillage de lignes reliant les orifices légèrement déprimés des follicules pilosébacés. Certaines régions de cette peau fine se singularisent soit par la densité, et/ou le calibre et la longueur des poils (sourcils, moustaches, barbes), soit par la présence de glandes sébacées annexées à des poils ainsi que l'absence de glandes sudoripares (ex : les lèvres).

[127]

### **3. Fonctions de la peau**

La peau présente de nombreuses fonctions capitales à l'homéostasie et au bon fonctionnement de l'organisme :

#### **❖ Rôle de protection mécanique :**

Cette fonction est principalement assurée par la couche cornée qui par son pouvoir desquamant, assure une diminution de la charge bactérienne en plus du film lipidique sécrété par les glandes sébacées qui appuie cette fonction. Cette couche représente aussi un rôle de barrière imperméable qui s'oppose à la pénétration des substances environnementales vers le milieu intérieur et ce grâce à la kératine et à la structure compactée de ces cellules jointes entre elles par l'intermédiaire des lipides du milieu extracellulaire cependant cette imperméabilité n'est pas parfaite, certaines molécules et toxiques arrivent à franchir cette barrière.

La peau assure également un rôle d'amortisseur des chocs mécaniques, et ce grâce à la structure fibrillaire et élastique du derme et au soutien du tissu graisseux sous-cutané.

#### **❖ Rôle de protection immunitaire :**

Elle assure la première barrière de défense de l'organisme contre les microorganismes et ce grâce à la présentation des antigènes aux autres cellules immunitaires.

#### **❖ Rôle de protection contre les rayonnements UV :**

La peau permet de réfléchir les rayonnements UV, et en absorber une partie. Ces rayons avec le temps entraînent des lésions cellulaires, par induction de modifications d'ADN et libération de radicaux libres. D'où l'importance de la mélanine ; qui concentrée autour des noyaux cellulaires, assure la protection de l'ADN et la libération des radicaux libres.

#### **❖ Rôle de thermorégulation :**

La peau joue un rôle essentiel dans la régulation de la température du corps. Via plusieurs mécanismes dont la microcirculation papillaire, échange thermique à travers l'épiderme, isolation thermique assurée par la couche graisseuse de l'hypoderme.

En plus de la sudation qui régulée par contrôle du système nerveux autonome.

Accessoirement le mécanisme d'horripilation intervient en augmentant la couche d'air au contact de la peau secondaire à l'érection des poils.

❖ **Rôles métaboliques :**

La peau est une réserve d'énergie importante représentée par les cellules adipocytaires hypodermiques. Elle est également site de synthèse de la vit D.

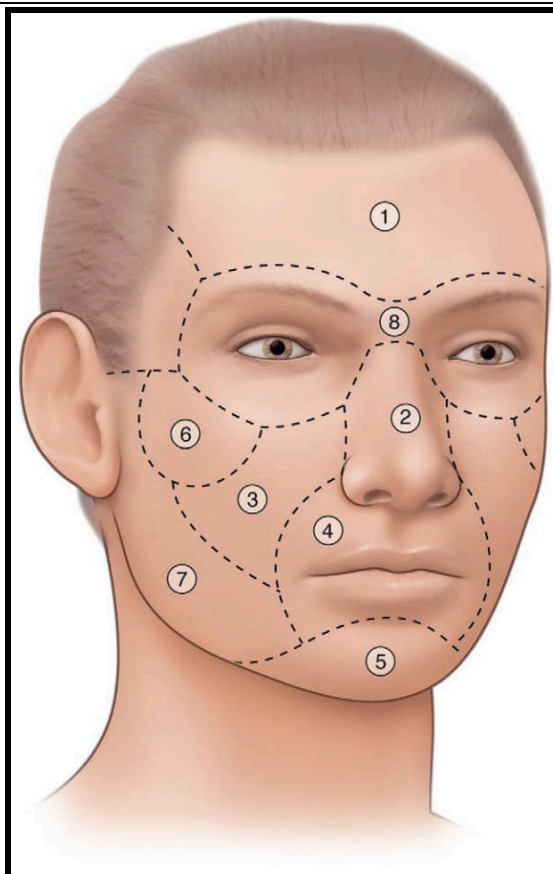
❖ **Rôles sensoriels :**

L'importante innervation cutanée confère à la peau le rôle d'organe du toucher par la perception variée de : chaleur, froid, douleur...

**4. Anatomie topographique de la face :**

Unités esthétiques de la face :

Gonzales-Ulloa [50],[128] a été le premier dans les années 1950 à introduire le concept d'unité esthétique de la face, meneur de notion de zone d'ombre et de la lumière dans la face détermine la division de la face en unités esthétiques : front, paupières supérieures et inférieures, nez, joues, oreilles, lèvres supérieures et inférieures, menton et régions bien individualisées nommées également unités topographiques, variables selon les auteurs.



**Figure 13 : Les différentes sous-unités esthétiques faciales.[72]**

1. Le front. 2. Le nez. 3. La région sous-orbitaire. 4. Le filtrum et les lèvres. 5. Le menton et l'angle cervicomentonnière. 6. La région malaire. 7. La région sous-zygomatique. 8. Le masque facial.

**La région frontale** : Elle s'étend de la limite supérieure des arcades sourcilières à la racine des cheveux.

- **La région sourcilière** : Constituée par deux sourcils séparés par une région glabre.
- **La région oculaire** : Région comprise entre le sillon orbito-palpébral et le sillon palpébral inférieur délimitant le cadre orbitaire, constitué du bord inférieur du frontal en haut et du bord supérieur du malaire en bas et en latéral
- **La région nasale** : La limite supérieure est représentée par la glabre, la limite inférieure est matérialisée par la base du nez et les limites latérales par les lignes nasogéniennes, obliques en bas et en dehors.



- La région génienne : C'est la partie latérale du visage. Cette région présente deux faces : une latérale ou externe cutanée assez épaisse et mobile recouvrant un tissu sous-cutané cellulo-graisseux, et une autre face médiale ou interne, de nature muqueuse. Entre ces deux faces s'entend le plan musculaire et logent trois éléments essentiels : le conduit parotidien- le nerf facial - l'artère faciale.
- La région orale ou buccale : Comprend les deux lèvres qui circonscrivent l'orifice buccal et s'unissent de chaque côté pour former les commissures labiales . Celles-ci sont constituées d'un plan musculaire puis d'une couche cutanée externe et d'une couche muqueuse interne soulevée par les glandes sous-jacentes lui donnant un aspect mamelonné.
- La région mentonnière : Répond à la saillie du menton représentée par la partie antérieure de la mandibule . La peau à ce niveau est épaisse et adhérente , au-dessous de laquelle se trouve la couche cellulo -graisseuse peu développée et traversée par les fibres musculaires qui s'attachent à la peau
  - ✓ La région auriculaire : On distingue plusieurs parties :
    - L'Helix correspond à un rebord cartilagineux situé au pourtour du pavillon.
    - L'anthélix qui est une émanation cartilagineuse prenant naissance par deux racines de la région supérieure du pavillon.
    - La fossette naviculaire est délimitée par les deux racines de la région supérieure du pavillon.
    - La conque est la partie centrale et creusée du pavillon. Elle entoure le conduit auditif externe qui constitue le point de repère fixe de cette région.
    - Le lobule, seule partie non cartilagineuse de l'oreille externe.
    - Le tragus, l'antitragus et l'échancrure inter-tragienne entre les deux. [129]

Caractéristiques du revêtement cutané facial

Le revêtement cutané facial est spécifique. Il présente des caractéristiques qui varient d'une région à l'autre ainsi on lui décrit huit paramètres :

✓ **Son épaisseur :**

Non uniforme, très fine au niveau des paupières, elle devient beaucoup plus épaisse au niveau du menton et de la région jugale ;

✓ **Sa texture :**

Grossière au niveau du nez. Elle est fine et souple au niveau des oreilles et des paupières

✓ **Son modelé :**

Sans particularité au niveau du front et de la région jugale mais devient très élaboré au niveau du philtrum de la lèvre supérieure, des orifices narinaires ou de la face antérieure des oreilles ;

✓ **Sa pilosité :**

Varie en fonction du sexe, de l'âge, du secteur anatomique pouvant imposer une réparation par un lambeau pileux. Les sourcils et les cils sont des éléments particuliers permettant de cacher une cicatrice cutanée ; leur réparation doit être minutieuse, ne supportant aucun décalage ;

✓ **Sa coloration :**

Plus marquée sur les pommettes ou sur le nez ;

✓ **Sa mobilité :**

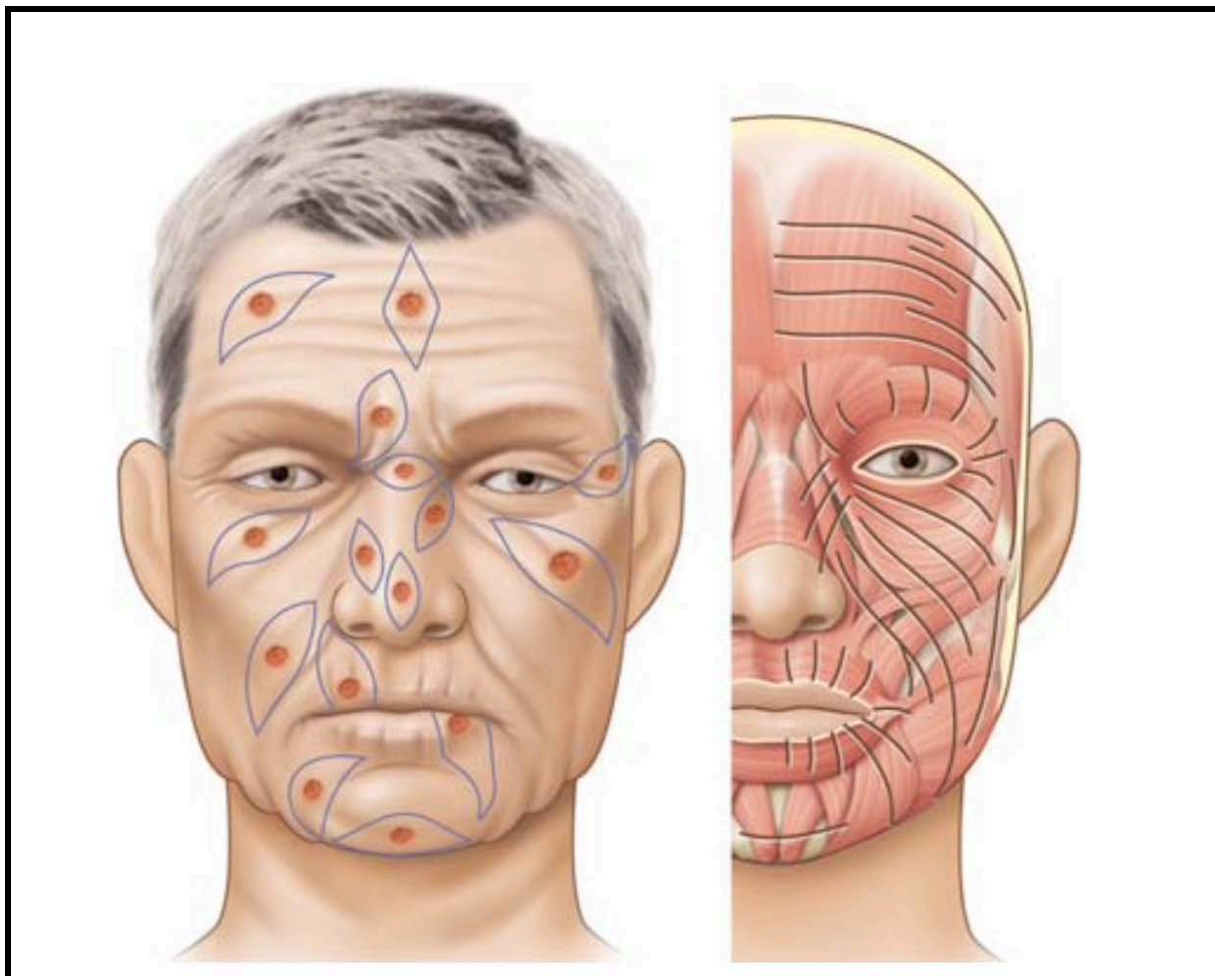
Également à prendre en compte. Presque inexistante au niveau des éminences malaire ou de la région temporale, elle devient capitale autour des orifices bordés tel que les paupières, les lèvres, mais aussi du soufflet jugal ;

✓ **Ses limites :**

Ou zones de transition avec les muqueuses , le cuir chevelu , ont un tracé très précis devant être respecté avec fidélité

✓ **Sa tension :**

Variables selon les régions. Elle s'exerce selon des lignes de force décrites par Langers : lignes de moindre tension ; La contraction des muscles peauciers est responsable de la formation des rides car l'axe de contraction des muscles de la mimique est perpendiculaire à ces plis ainsi formés par perte progressive de l'élasticité et de la force de rappel élastique. Les LMTC sont les lignes d'incision préférentielles où les cicatrices seront soumises aux tensions minimales. Elles sont parallèles aux rides car la contraction des muscles peauciers



**Figure 44 : Axes d'incision selon les lignes de moindre tension.**

## II. Rappel sur la cicatrisation

### 1. Définition de la cicatrisation :

L'origine du mot <cicatrice> se tire du grec eskhara qui signifie croûte. La cicatrice est définie selon l'Oxford English dictionary (2004) comme une marque séquellaire laissée sur la peau après la cicatrisation d'une plaie ou d'une brûlure.

La cicatrisation est un ensemble de processus et de phénomènes physiologiques aboutissant à la fermeture d'une plaie. Ce qui fait appel à deux processus naturels : La mitose et l'apoptose.

**La mitose** : correspond à la division d'une cellule mère en deux cellules filles strictement identiques génétiquement.

**L'apoptose** : est le processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à un signal. C'est l'une des voies possibles de la mort cellulaire, qui est physiologiquement programmé.

Ainsi on distingue ; la cicatrisation primaire et secondaire.

**La cicatrisation primaire** dite de première intention , qui correspond à une réparation simultanée de l'épiderme et du derme . Elle fait généralement suite à une plaie chirurgicale ou les deux berges ne sont pas contuses et mises au contact bord à bord.

**La cicatrisation secondaire** qui correspond à une réparation couche par couche . Elle se produit lorsqu'il n'y a pas de recouvrement immédiat de la perte de substance. Elle est aussi appelée cicatrisation dirigée.

### 2. Processus physiologique de la cicatrisation :

La cicatrisation correspond à l'étape ultime d'un processus inflammatoire qui se déroule en 4 phases :

- A. Phase inflammatoire et vasculaire,
- B. Phase inflammatoire et granulomateuse,
- C. Phase de bourgeon charnu,
- D. Phase de **cicatrisation** proprement dite.

### **A. Phase inflammatoire et vasculaire :**

Une plaie aiguë entraîne une plaie vasculaire, ainsi le sous-endothélium vasculaire est mis à nu, responsable d'un phénomène hémorragique.

Les lésions endothéliales entraînent une activation des plaquettes, qui s'agrègent et se-crètent par dégranulation de multiples cytokines pro - inflammatoires, qui conduisent à la formation d'un caillot fibrino-plaquettaire ou clou plaquettaire , composé de plaquettes, de fibro-nectine plasmatique, de vitronectine et de thrombospondine.

Ce caillot permet de stopper l'hémorragie en rétablissant l'étanchéité vasculaire et de fournir aux kératinocytes une matrice extracellulaire temporaire pour leur migration . Ainsi les plaquettes incluses dans le caillot agissent à la fois sur la coagulation et sur la sécrétion de cytokines pro- cicatricielles tel que le PDGF, qui attire et active les macrophages et les fibro-blastes.

Ainsi ces médiateurs libérés localement permettent le recrutement précoce des cellules immunitaires inflammatoires au niveau du site cicatriciel dont le rôle est l'expression et la sé-crétion de cytokines et d'interleukines dont la sélectine qui favorise l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales de l'intima. En plus des cytokines pro-inflammatoires tel que l'IL-1, le basic fibroblast growth factor (bFGF ) et le  $TNF\alpha$ , qui a elles-mêmes induisent la production d'autres interleukines dans le but de la migration et de l'activation des polynucléaires neutro-philes et des macrophages ; qui vont lutter contre l'infection et déterger la plaie par intermé-diaire enzymatique et par production de radicaux libres[30]. (Figure 45)

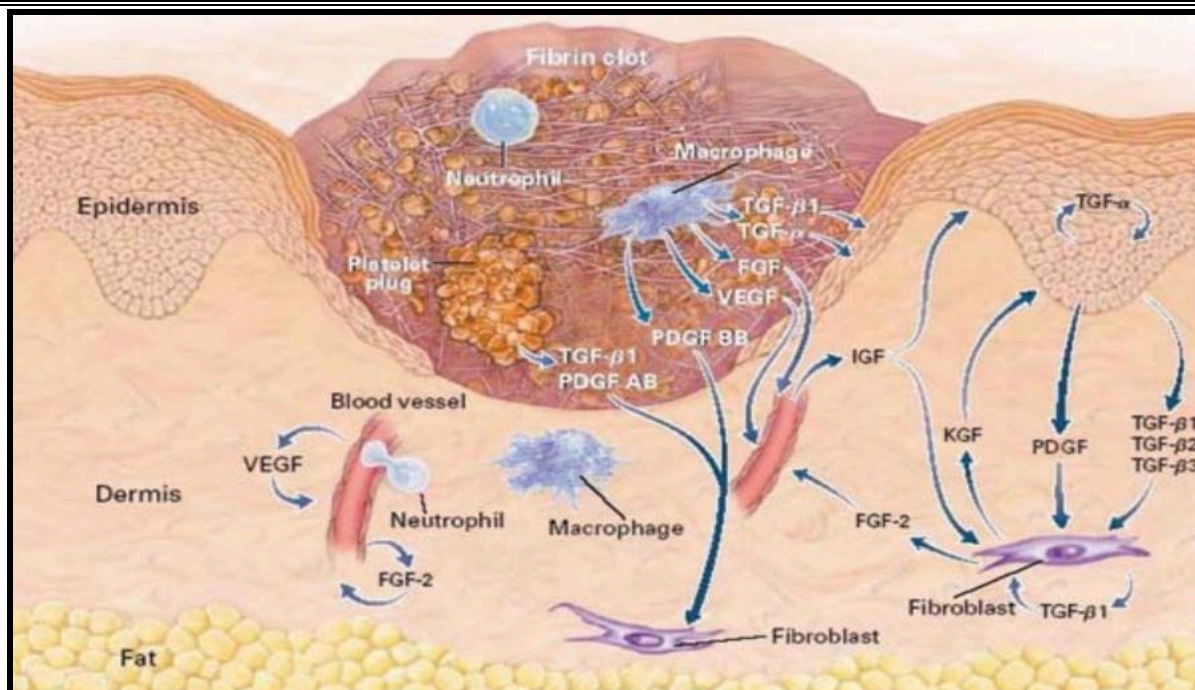


Figure 45 : Phase inflammatoire et vasculaire de la cicatrisation[67]

## B. Phase inflammatoire et granulomateuse

Rapidement les facteurs chimiotactiques attirent d'autres éléments inflammatoires afin de former un granulome inflammatoire composé à ce stade de monocytes /macrophages, lymphocytes et de plasmocytes (et de polynucléaires résiduels) qui assurent une détertion maximale indispensable pour le rétablissement de la continuité cutané.

Cette détertion assurée par les monocytes circulants qui traversent le réseau vasculaire et se transforment en macrophages à action non seulement phagocytaire et anti-inflammatoire mais surtout sont une source essentielle de cytokines pro-inflammatoires (IL1, TNF $\alpha$ ) et de facteurs de croissance dont l'insulin-growth factor 1 (IGF- 1), le TGF b, et le PDGF.

Ces protéines amplifient la réponse inflammatoire, stimulent la prolifération de fibroblastes et la production de collagène ainsi entraînent la formation du tissu de granulation.

Le monoxyde d'azote stimulé par l'IL1 et le TNF $\alpha$  ; participe à l'activité anti-infectieuse dans la plaie ainsi qu'au rôle immuno- modulateur et stimule la prolifération et la migration des kératinocytes.

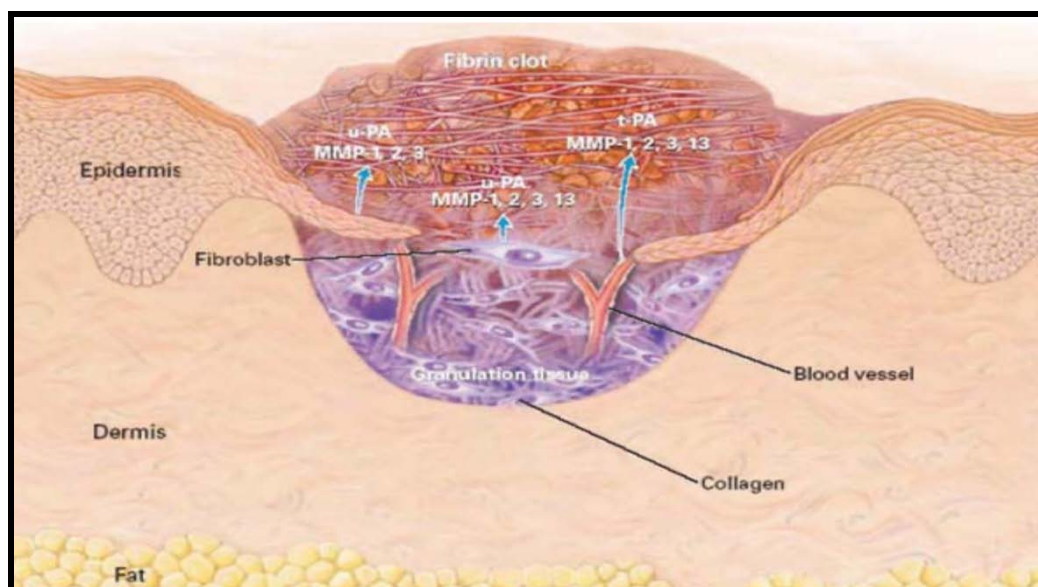
Entre 48 et 72 heures après l'apparition de la plaie, les macrophages y prédominent, présents en nombre supérieur à celui des PNN. Vers le 5<sup>e</sup> me-7<sup>e</sup> me jour, peu de cellules inflammatoires persistent, les fibroblastes deviennent le type cellulaire prédominant[59]

Le reste de l'évolution et la qualité du processus de cicatrisation est conditionné par la qualité de cette déterision.

### **C. Phase de bourgeon charnu :**

Parallèlement à la déterision un tissu transitoire « tissu de bourgeon charnu » ou « tissu de granulation » (Figure 46) qui comble la perte de substance se forme à partir des 2<sup>e</sup> me-4<sup>e</sup> me jours

Ce tissu de granulation principalement formé de néovaisseaux, de fibroblastes et de myofibroblastes, synthétise du collagène et d'autres éléments de la matrice extra cellulaire qui accompagnent les néovaisseaux et élaborent une nouvelle matrice conjonctive provisoire, ainsi que des éléments du granulome inflammatoire qui continuent de migrer vers le lieu de la déterision et secrètent des cytokines.



**Figure 46 :Phase du bourgeonnement de la cicatrisation[67]**

#### **D. Phase de cicatrisation proprement dite :**

Le remodelage du bourgeon charnu, la ré-épithétisation, et la réorientation du néo tissu formé font suite à la détersion du foyer lésionnel, l'élimination des agents agresseurs et le comblement de la perte de substance éventuelle.

Ce processus résulte suite à de nombreuses interactions cellulaires et cytokiniques, actions de la matrice extracellulaire :

- ✓ La contraction des myofibroblastes.
- ✓ La raréfaction et hiérarchisation des vaisseaux
- ✓ Densification de la trame collagénique grâce à un équilibre entre la synthèse et le catabolisme du collagène et de la matrice non fibrillaire.

La réparation conjonctivo-épithéliale aboutit à une cicatrice rouge, immature concave qui s'aplatit progressivement à mesure que son caractère inflammatoire disparaît.

La réparation cicatricielle est dépourvue de mélanocytes, de poils, et de glandes sudoripares ou sébacées.

La réparation et la restructuration cicatricielle fait suite pendant de nombreuses mois et années ; dans son évolution on note une restructuration de son collagène, avec une balance permanente entre la synthèse du collagène et l'activité collagénolytique entraînant une augmentation de la résistance élastique cicatricielle du fait de la modification structurelle du collagène par :

- ✓ Remplacement du collagène de type III par du collagène de type I : Confère stabilité et solidité.
- ✓ Crosslinking, création de liaisons covalentes entre les fibres de collagène.

Même dans le meilleur des cas, la résistance élastique de la cicatrice n'est jamais totale , avec une force de rupture à 80% de sa valeur initiale à 1 an.

In fine ; la cicatrisation est une résultante d'un ensemble de processus d'intensité variable selon l'agent agresseur, son intensité et sa localisation, processus qui s'articulent de façon plus ou moins harmonieuse dans le but de restituer l'intégrité tissulaire initiale.



Il existe en outre des facteurs individuels, certains inconnus d'autres imprévisibles, qui interviennent dans le déroulement de ces phénomènes de restitution tissulaires.

### **3. Facteurs influençant la cicatrisation :**

L'évolution de la cicatrice est sous la dépendance de nombreux facteurs dont des facteurs intrinsèques (type de traumatisme et des caractéristiques de la plaie), mais également de facteurs extrinsèques (le terrain du patient) (18) :

#### **3.1 Facteurs intrinsèques :**

➤ **Caractéristiques du traumatisme :**

Type, étendue et profondeur du traumatisme

➤ **Localisation et environnement de la plaie :**

Vascularisation de la zone du traumatisme, contusions ou nécrose en périphérie de la plaie retardent et altèrent le processus cicatriciel.

➤ **Contamination de la plaie :**

L'infection est un déterminant majeur de retard et de non cicatrisation : Amplification de l'inflammation.

✓ Hydratation de la plaie

✓ Présence de corps étrangers

➤ **Vascularisation locale :**

L'hypoxie tissulaire est un facteur déterminant de la non- cicatrisation.

➤ **Tabagisme :**

Conséquence d'hypo vascularisation locale, et facteur favorisant de pathologies athéromateuses, inflammatoires et de la carboxyhé moglobinémie

✓ Insuffisance veineuse

✓ Irradiation

✓ Traumatisme mécaniques répétés

✓ Iatrogénie :

Notamment les produits topiques appliqués, dont les antiseptiques classiquement appliqués ; altèrent à régénération tissulaire par toxicité ; ils doivent être proscrites sur plaies propres et prescrites après dilution sur plaies infectés.

### ➤ **Cancer :**

Diagnostic différentiel habituel d'une plaie qui ne cicatrise pas. Les carcinomes épidermoïdes peuvent également survenir après de nombreuses années d'évolution d'une plaie chronique (ulcère de Marjolin).

### **3.2 Facteurs extrinsèques :**

#### **• Défauts de cicatrisation héréditaires :**

Certaines maladies congénitales responsables d'anomalies du tissu conjonctif par défauts de synthèse du collagène ou d'élastine notamment le syndrome d'Ehlers-Danlos, le syndrome de Marfan. Entraînent des défauts et retards de cicatrisation.

#### **• Déficits nutritionnels :**

La synthèse de collagène, d'enzymes et d'anticorps est donc de nouveaux tissus et conditionnée par l'apport de protéines et d'acides aminés.

Les glucides, les lipides représentent une source d'énergie dont les phospholipides ; constituants importants de membranes cellulaires.

Les vitamines jouent un rôle important dans la cicatrisation en tant que cofacteurs enzymatiques.

#### **• L'âge :**

L'âge conditionne la rapidité de la cicatrisation ; cette dernière est ralentie pour les patients d'âge avancé de même pour la réponse immunitaire.

En outre il existe souvent des pathologies associées : cancer, diabète et athérosclérose.

A l'inverse, les sujets jeunes sont sujets à une cicatrisation sur le mode hypertrophique du fait des proliférations et des synthèses cellulaires plus rapides que celles retrouvés chez l'adulte.

- **Diabète :**

Son influence négative est multifactorielle dont l'artériopathie, la neuropathie, l'immunodéficience et l'interaction au transport de la vitamine C.

- **Prise de médicaments : immunosuppresseurs, chimiothérapies et anti-inflammatoires**

- ✓ Les glucocorticoïdes ; ont un effet négatif sur les étapes de la cicatrisation altèrent l'inflammation, la prolifération cellulaire, la synthèse de collagène, la formation et la contraction du tissu de granulation, et l'épithélialisation.
- ✓ Les cytostatiques substances utilisées en chimiothérapies ayant la propriété de bloquer la synthèse, le fonctionnement ou la multiplication cellulaires et par conséquent dans les plaies en cours de cicatrisation.
- ✓ Les anticoagulants anti vitamine K altèrent la synthèse de la prothrombine et l'héparine, accélèrent l'inactivation de la thrombine et empêchent la transformation du fibrinogène en fibrine.

Les immunosuppresseurs (ciclosporine) favorisent les infections et en inhibant la prolifération et la différenciation cellulaire.

#### **4. La cicatrisation pathologique :**

Sous l'influence de plusieurs paramètres, biologiques, génétiques, l'âge ou encore environnementales le processus cicatriciel peut mener à une cicatrisation pathologique ; un retard de cicatrisation (plaies chroniques), altération cicatricielle (cicatrices rétractiles) ou un excès cicatriciel (botryomycome, chéloïdes). (Figure 47)

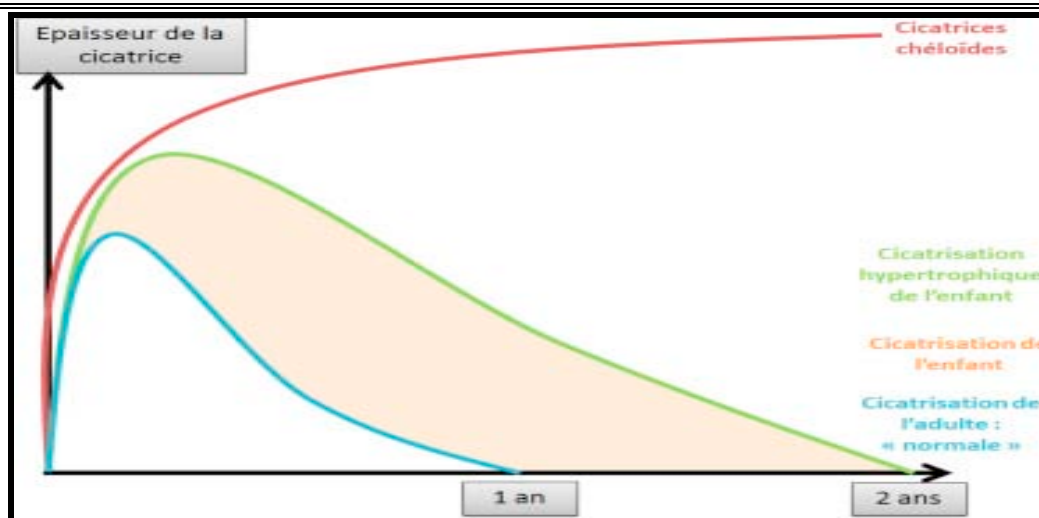


Figure 47 : Évolution du processus cicatriciel [97]

- **Les cicatrices hypertrophiques** : Résultantes de production excessive de tissu fibreux en placards ou en nodules saillants indurés limités à la zone traumatisée . Elle est épaisse et érythémateuse : deux types de cicatrices hypertrophiques sont à distinguer :
  - **les cicatrices hypertrophiques linéaires** (par exemple, chirurgicale/traumatique, souvent dans les régions du cou ou de l'épaule ) sont des cicatrices rouges , soulevées et parfois prurigineuses, confinées à la frontière de l'incision chirurgicale originale
  - **les cicatrices hypertrophiques étendues** sont la résultante d'une propagation de l'hypertrophie. Celle-ci est habituellement consécutive à des brûlures ou à d'autres défauts cutanés étendus
    - ◆ **Les chéloïdes** : Pseudotumeurs cutanées intradermiques fibreuses faisant suite à une activité fibroblastique excessive et une production de fibres de collagènes épaissies exubérantes avec des extensions en « pattes de crabe » refoulant les structures avoisinantes. Progressives après le 6<sup>ème</sup> mois et récidivantes après ablation chirurgicale. Plus fréquentes dans la population à peau noire
    - ◆ **Le botryomycome** : Il s'agit d'une petite tumeur vasculaire inflammatoire pédiculée empêchant l'épithélialisation, son exérèse permet la cicatrisation.

- **Les cicatrices rétractiles** : Conséquence de plaie mal orientée par rapport aux lignes de tractions physiologiques.
- **Retard de cicatrisations** : Conséquences de déroulement anormal du processus de la cicatrisation par présence de facteurs intrinsèques et extrinsèques de mauvaises cicatrisations.

### **III. Rappel sur la cicatrisation**

#### **1. Généralités :**

Une cellule souche est une cellule indifférenciée qui a deux propriétés essentielles :

- **L'auto-renouvellement**, ça veut dire que la division d'une cellule souche donne naissance à deux cellules filles qui sont identiques à la cellule mère, cette propriété est essentielle à la fois dans le développement embryonnaire mais aussi à l'âge adulte où ces cellules vont servir de réservoir dans différents organes.
- **La différenciation** : c'est la capacité à la transformer dans une cellule différenciée comme un cardiomyocyte, un hépatocyte ou un Kératinocyte. En entamant un processus de différenciation, elle perd donc sa capacité d'auto renouvellement et son nom de cellules souches, elle s'engage dans une voie de différenciation qui va la conduire dans une lignée cellulaire spécifique qui va au final donner une cellule différenciée particulière dépendant d'une part du programme d'expression des gènes à l'intérieur de la cellule et aussi de l'environnement cellulaire, des différents stimuli qu'elle va percevoir.

## 2. Les différents types de cellules souches :

Historiquement, les cellules souches ont été classées en quatre catégories selon leur capacité à produire des cellules différenciées (figure 48)

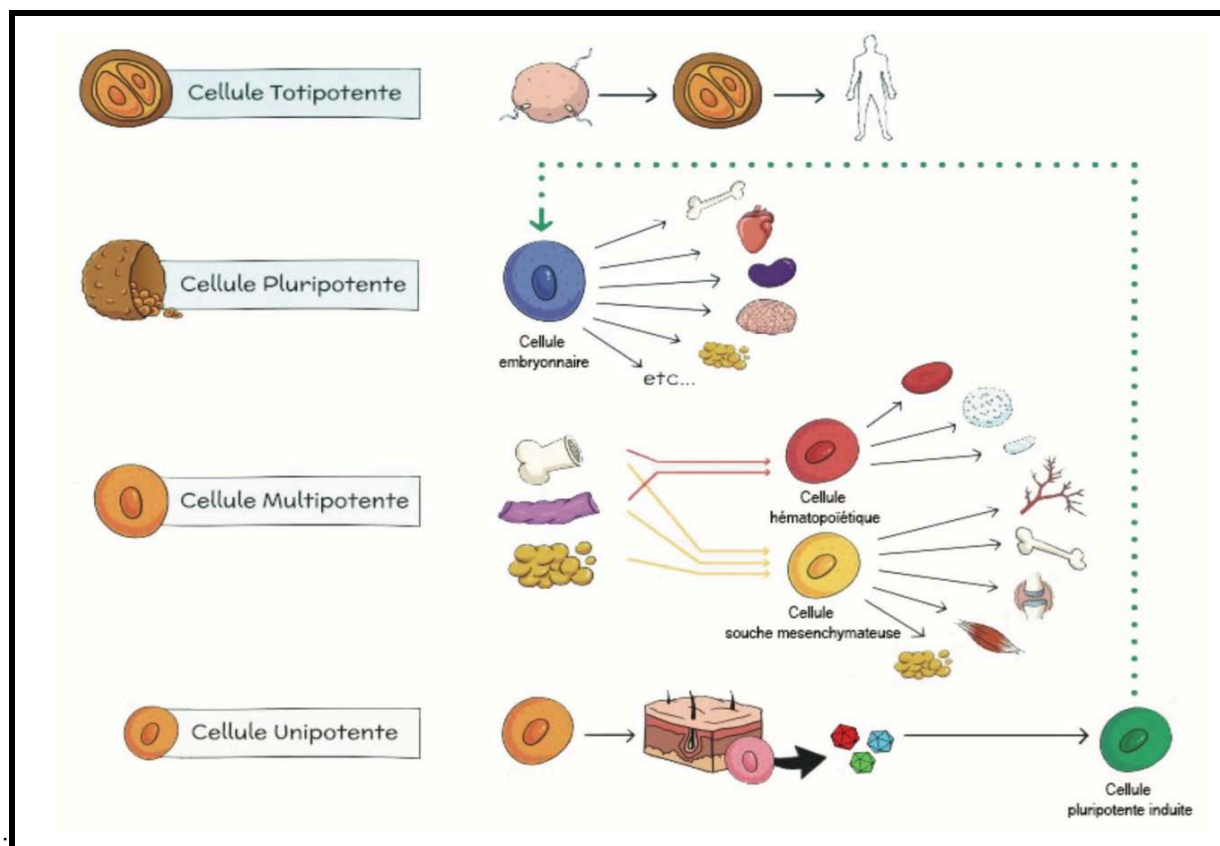


Figure 48 : Différents types de cellules souches[69].

- **Les cellules souches totipotentes** sont définies par leur capacité à donner un organisme viable et ne sont observées dans un organisme que depuis le stade zygote jusqu'au stade morula, soit pendant les quatre premiers jours après la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde.
- **Les cellules souches pluripotentes** ont la capacité de s'engager et de se différencier en tous les types cellulaires d'un organisme issus des trois feuillets embryonnaires (endoderme, mésoderme et ectoderme) à l'exception des annexes embryonnaires (placenta, amnios, allantoïde et vésicule ombilicale).

Elles correspondent aux cellules souches embryonnaires pouvant être isolées de la masse interne du blastocyste à 5 – 7 jours du développement.

- **Les cellules souches multipotentes** ont une capacité de différenciation plus restreinte que les cellules souches pluripotentes. Elles sont définies par la capacité à donner naissance à divers types cellulaires mais sont le plus souvent déjà engagées dans un lignage donné. Des cellules de ce type sont présentes à l'état indifférencié au sein de la plupart des tissus dont elles assurent l'homéostasie tout au long de la vie [114].
- **Les cellules souches unipotentes** elles sont des cellules souches dont le potentiel de différenciation est tout à fait restreint.

Leur potentiel de différenciation est limité à un seul type cellulaire. Par exemple les kératinocytes souches du stratum germinativum ne vont pouvoir se différencier que dans des cellules de la peau. Ce sont néanmoins bien des cellules souches puisqu'elles peuvent s'auto-renouveler et qu'elles ont un potentiel de différenciation.

Globalement on peut ainsi considérer deux grands types de cellules souches :

Les cellules souches qu'on va trouver chez l'embryon, qui vont être des cellules **principalement totipotentes et pluripotentes**.

Les cellules souches que l'on va trouver chez l'adulte qui vont être des cellules **multipotentes et unipotentes**.

### **3. Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) :**

Les cellules souches mésenchymateuses représentent un autre type de cellules souches multipotentes chez l'adulte et dont les caractéristiques en font un candidat de choix pour plusieurs applications cliniques.

Isolés pour la première fois par l'équipe de Alexander Friedenstein en 1970 qui a mis en évidence dans la moelle osseuse l'existence de progéniteurs non hématopoïétiques capables de former des colonies d'allure fibroblastique (*Colony Forming Unit-Fibroblasts* : CFU-F) [95].

Les cellules souches mésenchymateuses préservent leurs capacité d'**autorenouveaulement**, mais également leurs capacités d'**engagement** dans des lignées cellulaires d'origine méso- der-

mique telles que l'os, le cartilage, le tissu adipeux, le muscle et le stroma médullaire[93]. en outre cette capacité de remplacement de ces cellules cibles par différenciation, le potentiel thérapeutique des CSM repose également à leurs aptitude à la sécrétion d'un large panel de cytokines et de facteurs de croissance ayant un potentiel immunomodulateur, pro angiogénique, anti-fibrotique et trophique [23,52,61], cette activité paracrine est largement documentée et représente actuellement hypothèse du mécanisme d'action principal de ces cellules.

De plus, les CSM expriment faiblement les molécules du complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) et secrètent des facteurs immunosuppresseurs qui limitent les réactions immunitaires contre le greffon diminuant l'utilisation de traitement immunosuppresseur exogène lorsqu'on utilise des CSM allogéniques. Depuis leur première caractérisation, de nombreuses dénominations ont été utilisées pour qualifier les CSM : progéniteurs mésenchymateux, cellules stromales mésenchymateuses, cellules stromales multipotentes etc.

Pour clarifier cette nomenclature, des critères minimums de définition des CSM ont été proposés par l'*International Society For Cellular Therapy* en 2005[58] :

- une capacité à adhérer au plastique et proliférer en culture ;
- un phénotype membranaire déterminé par cytométrie en flux avec une majorité de cellules (> 90 %) positives pour les marqueurs CD 13, CD73, CD90 et au moins 98 % des cellules négatives pour les marqueurs hématopoïétiques CD11b, CD45 ;
- un potentiel de différenciation *in vitro* en types cellulaires issus du mésoderme (os, cartilage, tissu adipeux).

Ces cellules sont le plus souvent isolées à partir du tissu adipeux ou de la moelle osseuse mais le faible pourcentage de CSM présent dans ces tissus implique une étape d'amplification *ex vivo* indispensable afin d'obtenir un nombre suffisant de cellules pour une utilisation thérapeutique toujours limitée par de nombreuses contraintes dont le coût élevé, le délai et la technique limitée.[80]

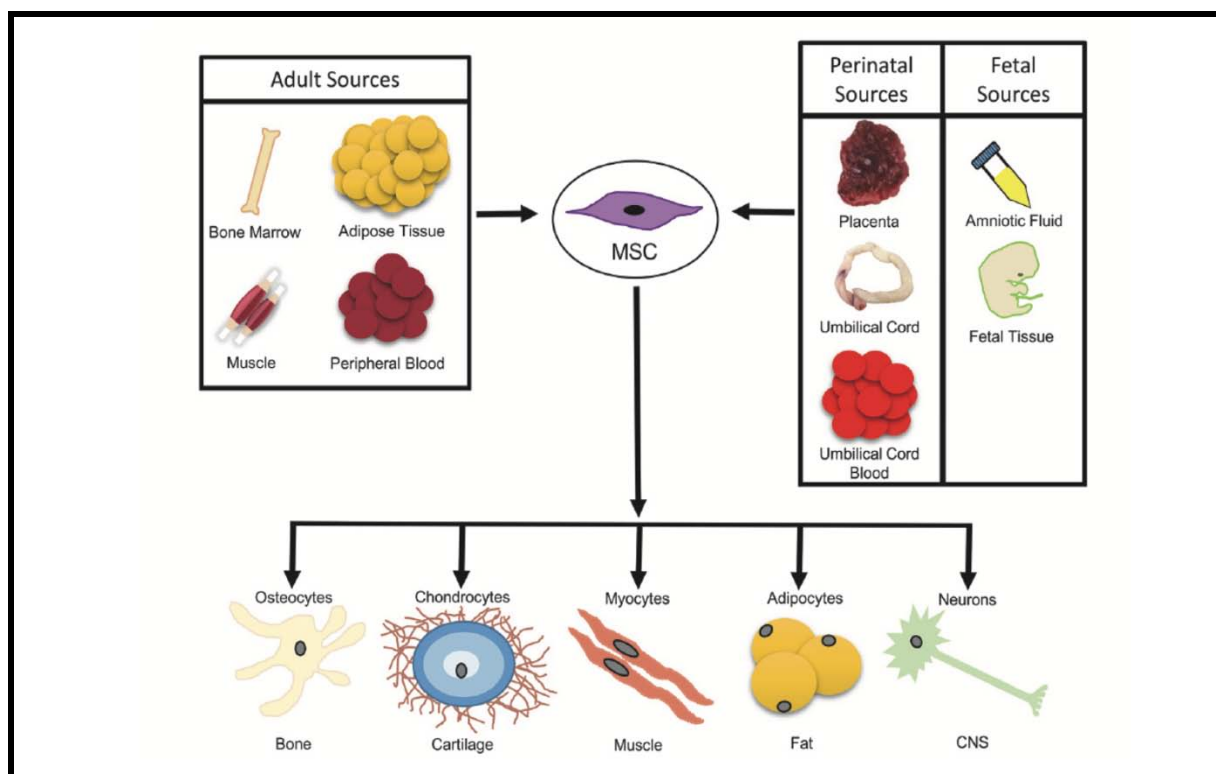
Ainsi ces limites ont conduit au développement d'un produit cellulaire alternatif, appelé Fraction Vasculaire Stromale (FVS), dérivé du tissu adipeux autologue et dont la richesse en



## Apport de la médecine régénérative dans les cicatrices faciales

CSM permet de s'affranchir d'une étape d'expansion cellulaire . En effet , initialement utilisé pour son caractère volumateur en chirurgie plastique, le tissu adipeux présente des propriétés trophiques favorables à une régénération tissulaire du site receveur.

Cet effet a été attribué à la présence au sein du tissu adipeux sous -cutané de cellules souches multipotentes découvertes en 2001 par l'équipe de Zuk et dont les propriétés sont similaires aux CSM retrouvées dans la moelle osseuse [124].Le tissu adipeux présente l'avantage de pouvoir être prélevé en grande quantité par simple lipoaspiration contrairement à un prélèvement de moelle osseuse plus invasif . De plus, les CSM se trouvent en concentration plus importante , estimées à 40 fois plus, dans le tissu adipeux que dans la moelle osseuse [104]



**Figure 49 : Les CSM – sources et potentiel de différenciation [19]**

## PARTIE 2 : LE TISSU ADIPEUX

### I. Le tissu adipeux autologue.

#### 1. Le tissu adipeux blanc et brun :

La graisse ou tissu adipeux est un tissu présent en quantité importante dans l'organisme. Avec principal rôle de stockage de l'énergie excédentaire présent lors des périodes d'abondance afin d'assurer la survie lors des crises de manque d'apport calorique. Composé principalement d'adipocytes, ces cellules ont la particularité d'accumuler les lipides dans leurs cytoplasme sans pour autant compromettre leurs intégrité fonctionnelle[43].

On dispose dans l'organisme deux types de tissus adipeux qui diffèrent par leurs fonctions, leurs distributions et leurs organisation cellulaire.

**Le tissu adipeux uni molaire ; Blanc** dont sa proportion dans l'organisme est variable selon le sexe et l'indice de masse corporel (IMC), pouvant varier de 9% à 28% du poids pour un sujet sain et de 22% à 32% du poids pour un sujet obèse [56] on distingue ainsi principalement deux localisations : le tissu adipeux sous-cutané, plus volontiers localisé sur la paroi abdominale et les flancs, la région glutéale et trochantérienne et le tissu adipeux viscéral, contenu dans le mésentère, l'omentum et la loge rétro-péritonéale [29,47]. Ces différents dépôts présentent une variabilité dans leur structure, leur composition et leur métabolisme selon leur localisation et les organes voisins [64] ce qui explique la différence de structure du tissu de soutien notamment la différence de vascularisation ; a noté que certaines études ont montré une plus grande vascularisation et innervation du tissu adipeux blanc omental par rapport au tissu adipeux blanc sous-cutané en lien avec une plus grande activité métabolique [55], le tissu adipeux intervient passivement dans le maintien de l'homéostasie thermique.

**Le tissu adipeux brun multiloculaire** est minoritaire dans l'organisme humain adulte. Son rôle est important dans la thermorégulation corporelle, grâce à de nombreuses mitochondries intracellulaire et l'action particulière de la protéine UCP-1 ou thermogénine [21]. La coloration

brunâtre de ce tissu est secondaire à l'importante concentration de mitochondries à l'intérieur des cytoplasmes cellulaires[43]. Les dépôts de tissu adipeux bruns sont très localisés, et plus abondants chez les fœtus et les nouveau-nés. On le retrouve majoritairement dans les régions axillaires, cervicales, péri-rénales et surrenales [21] chez l'homme le tissu adipeux brun subit une importante atrophie avec l'âge, Avec l'apparition de l'imagerie métabolique comme la tomographie par émission de positons au fluorodé oxyglucose (FDG-PET) plusieurs études ont rapporté la persistance de dépôts de graisse brune chez l'adulte dans la partie supérieure du corps comme le cou, la colonne vertébrale cervicale ou sous les clavicules [78].

L'activation de la graisse brune persistante chez l'adulte et l'augmentation de la dépense énergétique associée est une voie de recherche importante dans la lutte contre l'obésité [71,79]

## **2. Les adipocytes :**

Les cellules adipocytaires matures représentent un tiers du volume du tissu adipeux. Elles sont entourées d'un fin réseau vasculaire, de terminaisons nerveuses, de ganglions lymphatiques, de cellules de l'immunité comme les leucocytes et macrophages, de péricytes, de fibroblastes et de cellules pré-adipocytaires ou cellules adipeuses non différenciées immatures [1], Les adipocytes du tissu blanc uniloculaire possèdent l'équipement cellulaire nécessaire à l'accumulation cytoplasmique des lipides. La taille des cellules varie de 60 µm à plus de 120 µm chez les personnes obèses selon la quantité de lipides accumulés [55], Ces lipides peuvent représenter jusqu'à 90 % de la masse cellulaire de l'adipocyte. Le fin maillage du réseau vasculaire périphérique assure à chaque adipocyte la proximité d'un capillaire.

La plasticité du tissu adipeux est unique dans l'organisme, afin de répondre aux variations des besoins énergétiques. Lorsque la balance énergétique est positive l'excédent est accumulé sous forme de triglycérides dans les cellules adipeuses, qui augmente alors en volume (hypertrophie) et prolifèrent pour augmenter en nombre (hyperplasie). Le phénomène d'adipogénèse est essentiel pour maintenir l'intégrité du tissu adipeux. Ce renouvellement cellulaire est lent. Il est estimé à 10% des cellules adipeuses chaque année[102]

L'adipogenèse se est divisée en deux phases. **La détermination**, première phase du processus, consiste en la prolifération des cellules souches mésenchymateuses du tissu adipeux et leur différenciation dans la voie adipocytaire pour générer des précurseurs des adipocytes ou pré-adipocytes. Le phénotype de ces cellules est proche de celui des cellules souches mésenchymateuses, mais certains marqueurs précoces de différenciation sont alors exprimés. [20,53] ; Cette première étape de détermination semble faire intervenir des facteurs de transcription spécifiques tels que Zfp 423 et Zfp467 (Protéine à doigts de zinc ou Zinc finger protein 423 et 467) [26,87], **La différenciation des pré adipocytes en adipocytes matures , deuxième phase de l'adipogenèse [20]** ,est caractérisée par une augmentation de l'activité lipogénique . Les cellules adipocytaires deviennent sensibles à l'insuline , secrètent des protéines spécifiques et acquièrent les enzymes nécessaires au stockage et au transport des lipides [20], Ainsi la morphologie proche des fibroblastes du pré -adipocyte est remplacée par une morphologie uniloculaire caractéristique de l'adipocyte mature. C'est en phase G1/S du cycle cellulaire que ces cellules acquièrent ces caractéristiques[2,4], L'adipogenèse est stimulée par différents signaux extracellulaires, dont les principaux impliquent les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) et la famille C/EBP (CCAAT/enhancer binding protein).

### **3. Fonctions du tissu adipeux blanc**

#### **3.1 Protection physique et thermogénèse :**

Le tissu adipeux assure un rôle isolant unique dans l'organisme . Sa conductivité thermique est par exemple deux fois moins élevée que la conductivité thermique du tissu musculaire , permettant de limiter la perte de chaleur de l'organisme lors d'une exposition au froid [5], Ainsi le tissu adipeux blanc , présent en quantité importante dans la couche hypodermique profonde de la peau, apporte une protection mécanique essentielle en absorbant l'énergie des diverses contraintes mécaniques appliquées quotidiennement sur la peau (43).

#### **3.2 Métabolisme des lipides :**

Dotés d'une machinerie spécialisée pour le stockage de l'énergie résiduelle sous forme de lipides et plus particulièrement sous forme de triglycérides, ils présentent une haute densité

calorique grâce notamment à leur faible hydratation. Ils présentent d'avantage d'énergie par rapport au glycogène et ce avec un poids réduit.

Le métabolisme des lipides dans l'adipocyte fait intervenir trois processus cellulaires : le transport des acides gras dans la cellule, la lipogenèse ou synthèse d'acides gras et de glycérol et à l'inverse la lipolyse ou hydrolyse des triglycérides ; Ces trois processus sont modulés par différentes biomolécules tels que l'insuline, le cortisol, les hormones de croissance, les acides gras libres, les cytokines [12,88]

### **3.3 Fonction endocrine :**

Le tissu adipeux a longtemps été considéré comme un tissu dont la principale fonction est le stockage de lipides, mais depuis la découverte de la leptine ; hormone sécrétée par le tissu adipeux nécessaire à la régulation de la satiété [122] ; Ainsi l'étude de la sécrétion du tissu adipeux a permis de mettre en évidence de nombreuses protéines et molécules. Plusieurs études du tissu adipeux ont mis en évidence sa faculté à sécréter des cytokines comme le  $TNF\alpha$ , IL-6 et de facteurs de croissance comme le TGF  $\beta$ . D'autres molécules, impliquées dans la coagulation sanguine comme l'activateur du plasminogène-1 (plasminogen activator inhibitor -1 ou PAI-1), l'homéostasie glucidique (adiponectine, leptine) ou l'angiogenèse (VEGF) sont également sécrétées par le tissu adipeux [45], Le tissu adipeux blanc est impliqué indirectement dans la sécrétion des hormones stéroïdiennes, en sécrétant les enzymes nécessaires à la conversion des hormones glucocorticoïdes et sexuelles (56,57)

## **4. Fonction vasculaire du tissu adipeux**

Le tissu adipeux est un tissu richement vascularisé. Durant l'embryogenèse, le développement du réseau vasculaire destiné au tissu adipeux précède parfois l'apparition des adipocytes [91]. Cette riche vascularisation est nécessaire pour permettre sa plasticité. Lorsque le tissu adipeux se développe, la création de nouveaux vaisseaux au sein du tissu assure la nutrition et l'oxygénation du nouveau tissu adipeux. Ce phénomène d'ampliation vasculaire est assuré soit par vasculogénèse durant l'embryogenèse, soit par angiogenèse durant la vie ex-utero

### **4.1 Vasculogénèse :**

Lors de l'embryogenèse, la différenciation des cellules précurseurs endothéliales in situ permet la création du réseau vasculaire par le phénomène de vasculogénèse [91]. Les cellules précurseurs endothéliales sont les hématangioblastes, cellule souche commune de l'endothélium et du système hématopoïétique issu du tissu mésodermique et regroupées en îlots dans le sac embryonnaire. La sensibilité de ces cellules au VEGF est déterminante dans leur différenciation en cellules endothéliales dans l'embryon [91]. Le rôle du VEGF est donc essentiel dans l'initiation de la vasculogénèse comme de l'angiogénèse. La mutation d'un seul allèle de VEGF-A est responsable d'un arrêt de l'embryogenèse in utero ([25],[41]). Les premières structures vasculaires sont formées par la fusion des angioblastes, cellules primitives des cellules endothéliales encore immatures. Ces structures primaires n'ont pas encore de lumière.[25] Les cellules centrales de ces vaisseaux primitifs n'exprimeraient pas le récepteur au VEGF ce qui les orienterait vers une différenciation en cellules hématopoïétiques [91]. L'action commune de Flk-1 pour la production des cellules endothéliales et hématopoïétique soutient l'hypothèse origine commune [39]. Le rôle du PDGF-B et du TGF $\beta$  dans le recrutement des péricytes nécessaires à la stabilisation du réseau vasculaire primitif semble associé [61]. Les travaux d'Asahara et col. [8] ont montrés la persistance du phénomène de vasculogénèse après la naissance, grâce à l'existence de cellules progéniteurs endothéliaux (PECs) coexprimant l'antigène CD34 et le récepteur 2 du VEGF ou KDR. Ces cellules ont conservé la capacité de prolifération et de différenciation endothéliale permettant ainsi une néovascularisation de novo. Ces cellules semblent capables lors du processus de néovascularisation d'assurer la croissance des néovaisseaux et la réparation vasculaire ([7],[110]). Ces cellules semblent être originaires de la moelle osseuse. Leur fonction dans la néoangiogénèse a été mise en évidence dans plusieurs modèles animaux d'ischémie périphérique ou myocardique ([63],[101]). La connaissance des PECs reste encore incertaine. Deux sous-populations cellulaires ont été mises en évidence [122]. Les progéniteurs « précoces » d'origine hématopoïétique ayant un délai rapide d'obtention de colonies adhérentes en culture (4-5 jours) mais un potentiel de prolifération limité mais un phénotype associant marqueurs endothéliaux et marqueurs de monocytes/macrophage. Leur action dans

l'angiogenèse semble dépendre essentiellement de leur action de sécrétion [75]. Les progéniteurs « tardifs » ou ECFC (Endothelial colony forming cells) ou blood outgrowth endothelial cells (BOEC) ont un délai plus long d'obtention de colonies adhérentes en culture (10–20 jours) mais un potentiel de prolifération élevé et un phénotype endothélial complet et homogène, semblable aux angioblastes embryonnaires. Différentes études, ont démontré la capacité de ces cellules à former des ébauches vasculaires. Leur injection au sein de tissus ischémiques semble améliorer la néoangiogenèse et favoriser la revascularisation tissulaire ([133]–[64]). L'efficacité des PEC sur les phénomènes ischémiques est à la fois directe en participant à la néo-vascularisation et indirecte en sécrétant du VEGF, de l'IL-8, du NO et des vésicules extracellulaires chargées en miRNA à forte activité angiogénique [115]. Les ECFC extraites du sang du cordon ombilical ont un haut potentiel de prolifération et permettent in vivo la formation de vaisseaux fonctionnels[10]. Ces cellules présentent un phénotype de cellules souches [55]et une immaturité nécessaire à leur différenciation en cellule endothéliale[55,86] Les ECFC extraites du sang périphérique sont très rares et ont un faible potentiel de prolifération [43]. Ces cellules ont des capacités angiogéniques plus limitées, et semblent affectées par les facteurs de risque cardiovasculaire du patient[50]. Il semble clairement établi que les PECs « tardifs » ou ECFC n'ont pas une origine hématopoïétique [119] et seules quelques très rares cellules circulantes CD45- et CD133- donc dépourvues de marqueurs hématopoïétiques, sont capables de générer des ECFC [77],remettant en doute l'hypothèse d'un réservoir médullaire d'ECFC [118]. Leur origine vasculaire, dans l'intima des vaisseaux, semble aujourd'hui l'hypothèse la plus probable [134].Des cellules souches endothéliales semblent également présentes dans l'adventice et la media des vaisseaux afin d'assurer le renouvellement des cellules endothéliales et de participer à la création de néovaisseaux [88].

### **4.2 Angiogenèse :**

L'angiogenèse est un phénomène de création de nouveaux vaisseaux à partir des vaisseaux préexistants. Ce processus est retrouvé chez l'embryon comme en période post-natale. Ce processus est particulièrement intense lors de la croissance tumorale. Quatre mécanismes

ont été décrits : le bourgeonnement et l'intussusception sont majoritaires et l'élongation ou l'élargissement sont minoritaires [28]. Le bourgeonnement fait intervenir tout d'abord une dégradation de la matrice extracellulaire puis la migration et la prolifération des cellules endothéliales sous l'action de molécules chimiotactiques et enfin la formation d'une lumière associée à la maturation de l'endothélium [92]. Plusieurs biomolécules permettent la régulation de ce phénomène, comme le VEGF ou l'angiopoïétine -2 (Ang-2), antagoniste du récepteur Tie 2. La dégradation de la matrice extracellulaire va permettre la libération de facteurs de croissance tels que le bFGF, le VEGF et l'IGF, qui vont guider la migration cellulaire. La production d'angiopoïétine-1 (Ang-1) par les cellules entourant le nouveau vaisseau permet de stabiliser les adhésions entre les cellules endothéliales et de maintenir un phénotype quiescent [135].

### **4.3 Relations entre adipogénèse et angiogénèse :**

Le tissu adipeux a la capacité de se remodeler, s'expandre ou de régresser selon les variations d'apport calorique tout au long de la vie d'un individu. Pour assurer ses fonctions de synthèse, de stockage ou de libération des triglycérides ainsi que sa fonction endocrine, il doit être entouré d'un réseau vasculaire adaptatif. Plusieurs études expérimentales ont montré l'inhibition de la plasticité du tissu adipeux lors de l'inhibition de l'angiogénèse [18:470]-[96]. Il existe une étroite communication inter-cellulaire entre cellules endothéliales et adipocytes, dépendante de la faculté de sécrétion des cellules et des contacts directs de cellule à cellule. Ainsi les adipocytes peuvent sécréter des facteurs pro-angiogéniques comme la leptine et le VEGF alors que les cellules endothéliales peuvent sécréter des facteurs stimulant l'adipogénèse comme le PDGF ou la fibronectine [114].

### **4.4 Propriétés angiogéniques du tissu adipeux :**

Le tissu adipeux est un organe sécrétant de nombreuses biomolécules ayant une action positive sur l'angiogénèse.

## **LA LEPTINE**



La leptine est une hormone produite principalement par les adipocytes du tissu adipeux blanc uniloculaire.[136] La fonction principale de cette protéine est de réguler la consommation d'aliments et la prise de poids en agissant sur la production par l'hypothalamus de neuropeptides essentiels la balance énergétique [102].La leptine aurait une action sur différents processus métaboliques et hormonaux ainsi que sur la néo-angiogénèse de façon comparable VEGF .La leptine stimule les cellules qui expriment le récepteur de la leptine (OB-Rb) [137]et entraîne une activation des voies de signalisation JAK/STAT modulant l'angiogénèse , la prolifération et la survie cellulaire . La leptine stimule également la production de VEGF , des métalloprotéases MMP-2 et MMP-9 nécessaires à l'initiation du bourgeonnement vasculaire et de FGF-2 [22,138]

### **FACTEUR DE CROISSANCE DE L'ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE(VEGF)**

Le VEGF est produit dans le tissu adipeux blanc par les adipocytes matures et les cellules de la fraction vasculaire stromale [139]On dénombre trois récepteurs associés au VEGF le VEGFR-1/Flt-1, le VEGFR-2/KDR/Flk-1 et le VEGFR-3/Flt-4 [117]. C'est l'isoforme VEGF-A qui serait le plus actif dans les processus de néo-angiogénèse du tissu adipeux. Cet isoforme stimule les récepteurs VEGFR-1/Flt-1 et VEGFR-2/KDR/Flk-1 et augmente ainsi la prolifération cellulaire, la migration et la survie des cellules endothéliales , la tubulogénèse, la perméabilité vasculaire, les MMPs ainsi que le système de l'activateur du plasminogène [70].

### **ANGIOPOIÉTINES: ANGIOPOIÉTINE-1 ET ANGIOPOIÉTINE-2**

Les angiopoïétines sont des glycoprotéines stimulant le récepteur des angiopoïétines , Tie2. Ce récepteur est exprimé par les cellules endothéliales vasculaires et lymphatiques ainsi que les cellules précurseurs hématopoïétiques [140].Un second récepteur aux angiopoïétines, le récepteur Tie1 a été décrit. Ce récepteur serait impliqué dans le phénomène d'angiogénèse mais ses ligands sont mal connus [100].L'angiopoïétine-1 est sécrétée par les adipocytes et les cellules stromales du tissu adipeux , ainsi que par les cellules musculaires lisses et les cellules périvasculaires [107].La liaison d'Ang-1 et de Tie2 est responsable de l'autophosphorylation du récepteur et l'activation de voies de signalisation favorisant la survie cellulaire, la migration,

l'inflammation et la perméabilité cellulaire comme la voie Akt [107]. La sécrétion de Ang-1 favorise la stabilisation des vaisseaux en augmentant l'adhésion des cellules endothéliales et des cellules murales [24,108]. Ang-2 est sécrétée principalement par les cellules endothéliales qui le stockent dans les corps de Weibel-Palade. Alors que la sécrétion d'Ang-1 est constitutive chez l'adulte, la sécrétion d'Ang-2 intervient principalement lors du remodelage du réseau vasculaire, comme pour la muqueuse utérine ou lors de la croissance de processus néoplasiques [58] Ang-1, Ang-2, et leurs récepteurs agissent de façon coordonnée avec le VEGF lors des phénomènes de vasculogénèse et d'angiogénèse [83]. Durant la vasculogénèse embryonnaire, le VEGF stimule la prolifération et la différenciation des angioblastes pour former un réseau vasculaire encore immature. Ang-1 en activant le récepteur Tie2 induit une maturation et une stabilisation des vaisseaux néoformés. Sous l'action du VEGF ou de l'hypoxie, une augmentation de la sécrétion de Ang-2, va antagoniser l'activation de Tie2 par Ang-1 et provoquer la déstabilisation du vaisseau.

#### **FACTEUR DE CROISSANCE DES HÉPATOCYTES (HGF)**

Le facteur de croissance des hépatocytes ou HGF est un facteur pro-mitogène et pro-angiogénique connu [78]. Il potentialise l'action pro-angiogénique du VEGF. Les adipocytes matures, les cellules stromales, les pré adipocytes et les cellules endothéliales [79] du tissu adipeux sont des producteurs importants de HGF. Le HGF agit sur le récepteur membranaire c-Met des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses. Il stimule la migration et la prolifération de ces dernières. Son action lors de la néo-angiogénèse favorise la prolifération et le remodelage des vaisseaux en stimulant la formation de tubules chez les cellules endothéliales [98].

#### **L'INHIBITEUR DE L'ACTIVATEUR DU PLASMINOGENE DE TYPE 1 (PAI-1)**

L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 (PAI-1) inhibe l'activation du plasminogène et donc l'activation de la plasmine, dont le rôle principal est de lyser la fibrine. Les adipocytes matures, les pré adipocytes, les cellules stromales et les cellules endothéliales du tissu adipeux blanc secrètent du PAI-1 de façon importante [34] Le rôle de PAI-1 sur

l'angiogenèse du tissu adipeux est double. Premièrement, PAI-1 régule la dégradation des composantes de la matrice extra-cellulaire en intervenant sur le système protéolytique PA-Plasmine et favorise la conservation d'une matrice pour la migration des cellules endothéliales et la formation de capillaires [84]. Deuxièmement, PAI-1 interagirait sur le site de liaison de l'intégrine  $\alpha\beta_3$  sur la vitronectine à la surface des cellules musculaires lisses et des pré adipocytes et diminuerait la migration de ces cellules. La présence de vitronectine dans la fraction vasculaire stromale du tissu adipeux vient corroborer cette hypothèse (97).

## PARTIE 3 : LA FRACTION VASCULAIRE STROMALE DU TISSU ADIPEUX: UNE THÉRAPIE CELLULAIRE INNOVANTE À POTENTIEL RÉGÉNÉRATIF

### I. Du tissu adipeux aux cellules souches mésenchymateuses

Historiquement la technique de lipofilling décrite par le docteur Coleman en 1994 (greffe de cellules adipocytaires autologues) [31] a permis de démontrer l'effet trophique et l'amélioration des qualités intrinsèques de la peau par cette technique en plus de son effet volumateur et ce du fait de la présence de cellules souches multipotentes mésenchymateuses au sein du tissu adipeux découvertes en 2001 par l'équipe de Zuck [127] aux propriétés identiques à celles des cellules souches mésenchymateuses (CSM) hématopoïétiques déjà bien connues .

Depuis leur première caractérisation , de nombreuses dénominations ont été utilisées pour qualifier les CSM : progéniteurs mésenchymateux, cellules stromales mésenchymateuses, cellules stromales multipotentes etc.

Pour clarifier cette nomenclature , des critères minimums de définition des CSM ont été proposés par l'*International Society For Cellular Therapy* en 2005[59] :

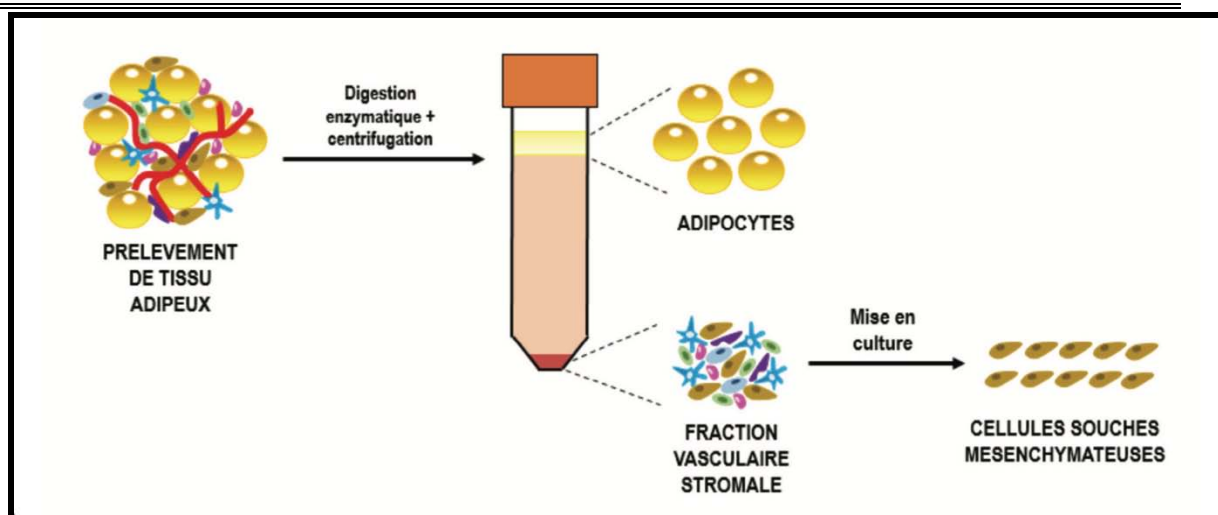
- Une capacité à adhérer au plastique et proliférer en culture ;
- Le **phénotype membranaire**, déterminé par cytométrie en flux :  
Au moins 95% des cellules positives aux : CD105, CD73, CD90  
Au moins 98% des cellules négatives aux : CD45, CD34, CD14 ou CD11b  
, CD79 $\alpha$  ou CD19, HLA-DR
- Un phénotype membranaire déterminé par cytométrie en flux avec une majorité de cellules (> 90 %) positives pour les marqueurs CD 13, CD73, CD90 et au moins 98 % des cellules négatives pour les marqueurs hématopoïétiques CD11b, CD45 ;
- Un potentiel de différenciation *in vitro* en types cellulaires issus du mésoderme (os, cartilage, tissu adipeux).

Ces CSM sont le plus souvent isolées à partir du tissu adipeux ou de la moelle osseuse mais le faible pourcentage de CSM présent dans ces tissus implique une étape d'amplification *ex vivo* indispensable afin d'obtenir un nombre suffisant de cellules pour une utilisation thérapeutique toujours limitée par de nombreuses contraintes dont le coût élevé, le délai et la technicité limitée.[82]

Ainsi ces limites ont conduit au développement d'un produit cellulaire alternatif, appelé Fraction Vasculaire Stromale (FVS), dérivé du tissu adipeux autologue et dont la richesse en CSM permet de s'affranchir d'une étape d'expansion cellulaire. En effet, initialement utilisé pour son caractère volumateur en chirurgie plastique, le tissu adipeux présente des propriétés trophiques favorables à une régénération tissulaire du site receveur.

Cet effet a été attribué à la présence au sein du tissu adipeux sous-cutané de cellules souches multipotentes découvertes en 2001 par l'équipe de Zuk et dont les propriétés sont similaires aux CSM retrouvées dans la moelle osseuse [127]. Le tissu adipeux présente l'avantage de pouvoir être prélevé en grande quantité par simple lipoaspiration contrairement à un prélèvement de moelle osseuse plus invasif. De plus, les CSM se trouvent en concentration plus importante, estimées à 40 fois plus, dans le tissu adipeux que dans la moelle osseuse [106]

Ainsi pour extraire ces cellules du tissu adipeux prélevé, différents procédés peuvent être utilisés notamment les procédés de fabrication enzymatiques ou mécaniques ces procédés seront détaillés dans le chapitre. suivant une digestion enzymatique avec de la collagénase de la matrice extra-cellulaire est nécessaire ensuite une étape de centrifugation permet de séparer les adipocytes matures à la surface du tube centrifugé des cellules de la fraction vasculaire stromale (FVS) formant un culot cellulaire au fond du tube.



**Figure 50 : Schéma d'obtention de la FVS et des CSM à partir d'un prélèvement de tissu adipeux [69]**

La multipotence de ces cellules est démontrée par leur possible différenciation in vitro en adipocytes, en chondrocytes, en ostéocytes et en myocytes. Par ailleurs, leur niveau de sénescence est faible, et leur prolifération est élevée. Ces cellules semblent ainsi être une alternative à l'utilisation thérapeutique des CSM hématopoïétiques de la moelle osseuse et ce du fait d'une moindre morbidité du prélèvement et de fournir des CSM en plus grande quantité comparativement à la moelle osseuse. Le potentiel thérapeutique des CSM repose également à leurs aptitudes à la sécrétion d'un large panel de cytokines et de facteurs de croissance ayant un potentiel immunomodulateur, pro-angiogénique, anti-fibrotique et trophique [23,53,62], cette activité paracrine est largement documentée et représente actuellement l'hypothèse du mécanisme d'action principal de ces cellules.

De plus, les CSM expriment faiblement les molécules du complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) ce qui limite les réactions immunitaires contre le greffon diminuant l'utilisation de traitement immunosuppresseur exogène lorsqu'on utilise des CSM allogéniques.

## II. Définition et composition de la FVS

L'utilisation de la fraction vasculaire stromale (FVS) s'est démocratisée ces dernières années avec le développement de dispositifs médicaux simples permettant l'isolation de la fraction vasculaire stromale à même le bloc opératoire et donc l'isolation et réinjection dans un même temps opératoire.

La FVS représente ainsi une multitude de cellules hétérogènes et de facteurs de croissance facilement accessibles à partir du tissu adipeux après digestion enzymatique des adipocytes matures et centrifugation différentielle. On retrouve au niveau de la FVS des cellules nucléées viables recensés par l'IFATS (International Federation for Adipose Therapeutics and Science) et l'ISCT (International Society for Cellular Therapy), la sous forme de la formule [17]:

- 25 à 45 % de cellules d'origine hématopoïétique (comprenant les monocytes / macrophages, polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes)
- 15 à 30 % de cellules stromales incluant les ADSCs ( Cellules souches / stromales mésenchymateuses CSM )
- 10 à 20 % de cellules endothéliales et progéniteurs endothéliaux ou ECFC
- 3 à 5 % de péricytes

L'évaluation de la répartition des sous-populations cellulaires de la FVS est permise par la technique d'analyse en cytométrie en flux. La cytométrie en flux permet de mesurer, au sein d'une suspension cellulaire ou particulaire, la taille, la forme et la complexité de chaque cellule ou particule. La technologie repose sur le passage une à une des cellules devant un ou plusieurs faisceaux laser. Cela permet également d'identifier les cellules portant un marqueur de surface particulier grâce à la liaison préalable à un anticorps, dirigé contre ce marqueur, couplé à un fluorochrome émettant une longueur d'onde connue et détectable.

Les protéines de surface recherchées pour l'identification des populations cellulaires de la FVS font partie des molécules de la famille des « Clusters of Differentiation » (CD). Une stratégie de multi-marquage phénotypique permet de mettre en évidence les différentes cellules

composant la FVS ; une des stratégies possibles est détaillée ci-après et illustrée par la Figure 51.

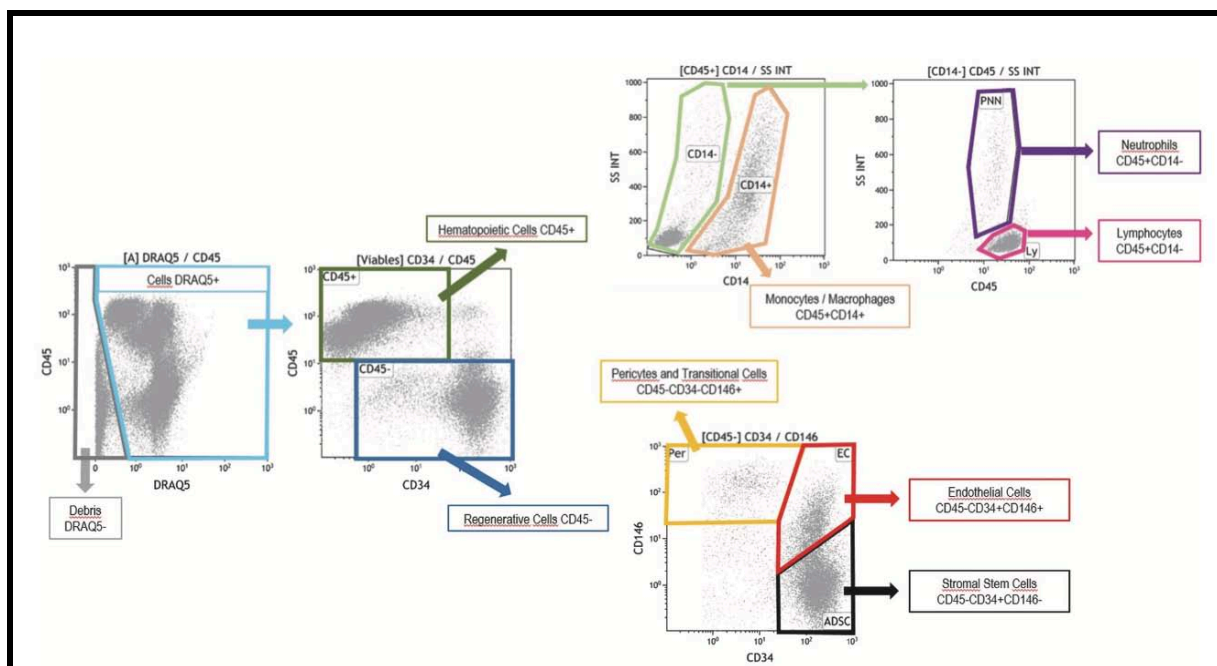


Figure 51 : Exemple d'une analyse multiparamétrique de cytométrie en flux pour l'analyse de la FVS.

### III. Propriétés de la fraction vasculaire stromale

#### 1. Propriétés angiogéniques

Les propriétés angiogéniques sont largement décrites dans la littérature, ces propriétés reposent sur la synergie entre les différents types cellulaires que compose la FVS.

Ce phénomène de néovascularisation est stimulé par la sécrétion de facteurs de croissance pro-angiogéniques par les cellules stromales du tissu adipeux comme le VEGF, l'HGF ou le TGF- $\beta$  [91]. L'action des macrophages de la FVS semble indispensable dans l'organisation structurale des néovaisseaux formés par les PECs et les ADSCs [67]. La sécrétion du VEGF et du PDGF-BB par les ADSCs et les PECs de la FVS permettrait un cross talk entre ces cellules nécessaires au phénomène de néoangiogenèse [17].

Différentes études ont montré l'action pro-angiogénique de la FVS du tissu adipeux dans divers modèles de maladies. Notamment dans la création de feuillets cutanés dermo-



épidermiques humains pour la prise en charge des brûlures semble prometteur [66]. En effet les feuillets dermo-épidermiques greffés n'étant pas revascularisés, la revascularisation des feuillets lors des premiers jours suivant la transplantation est essentielle à la prise de la greffe. Une étude sur un modèle traité par substitut dermo-épidermique humain enrichi en FVS du tissu adipeux humain a montré une revascularisation efficace des feuillets greffés en quatre jours. Les capillaires formés au sein du substitut semblaient similaires aux capillaires humains sains. Le rôle de la FVS dans la formation des néo-capillaires n'est pas clair, mais son action dans la sécrétion de facteurs de croissance tels que le VEGF et l'IGF semble central.

Les propriétés pro-angiogéniques de la FVS ont été démontrées également dans le traitement de maladies cardiovasculaires. Ainsi une étude a comparé l'action de la FVS du tissu adipeux et des CSMs de la moelle osseuse après injection intracardiaque sur un modèle murin d'infarctus du myocarde [87], montre que la densité de néovaisseaux produits dans les groupes FVS et CSM de la moelle osseuse dans la région du myocarde lésée était significativement plus élevée que dans le groupe témoin. Le groupe traité par FVS a montré une plus grande densité de néovaisseaux avec la présence de néovaisseaux fonctionnels de plus de 30 µm de diamètre démontrant ainsi des capacités de néo-angiogenèse supérieures pour la FVS par rapport aux CSM de la moelle osseuse.

## **2. Propriétés immunomodulatrices**

La FVS présente des actions immunomodulatrices et anti-inflammatoires liés à ses différents composants cellulaires ainsi que l'inhibition de diverses cytokines pro et anti-inflammatoires. Les ADSCs et les cellules progéniteurs ont une action anti-inflammatoire et anti-apoptotique nécessaire à la régénération des tissus.

Les macrophages de la FVS du tissu adipeux, en condition saine (et donc en dehors de l'obésité), présentent un phénotype M2 anti-inflammatoire, et certaines sous-populations macrophagiques sont capables de se différencier en cellules du lignage mésodermique [40,123]. On retrouve également au sein de la FVS des cellules lymphocytaires T-régulatrices qui secrè-

tent des cytokines immunosuppressives, permettant de maintenir le phénotype M2 des macrophages [109]

De ce fait l'utilisation de la FVS du tissu adipeux permet de diminuer la quantité de cytokines et de facteurs de croissance inflammatoires tels que le facteur de nécrose tumorale alpha et l'interleukine 6 dans les tissus traités[87].

### **3. Propriétés antifibrotiques**

L'action antifibrotique de plusieurs produits de thérapie cellulaire notamment la FVS, micrograisse et Plasma riche en plaquette (PRP) – seules ou associées a été évaluée et a montré que les associations micrograisse avec FVS ou concentrés plaquettaires réduisent significativement la fibrose cutanée[16]

L'action antifibrotique des ADSCs reste supérieure à celle de la FVS seule et ce semble être lié à une plus grande expression des facteurs de croissance anti-fibrotiques TGF $\beta$ 3 et HGF, et à une augmentation des métalloprotéases MMP-2 et du rapport MMP-2 / TIMP-2, responsable d'une augmentation du remodelage cicatriciel[36].

### **4. Propriétés de régénération**

Les propriétés de différenciation des cellules souches mésenchymateuses en différentes cellules d'une même origine mésodermique selon les stimuli environnementaux en font d'eux le pilier de la médecine régénérative.

Ainsi la FVS, riche en ADSCs multipotente, possède en outre la capacité d'induire localement une prolifération des cellules hôtes démontrée dans différentes pathologies dermatologiques, cardiaques et neurologiques [9,85,120]

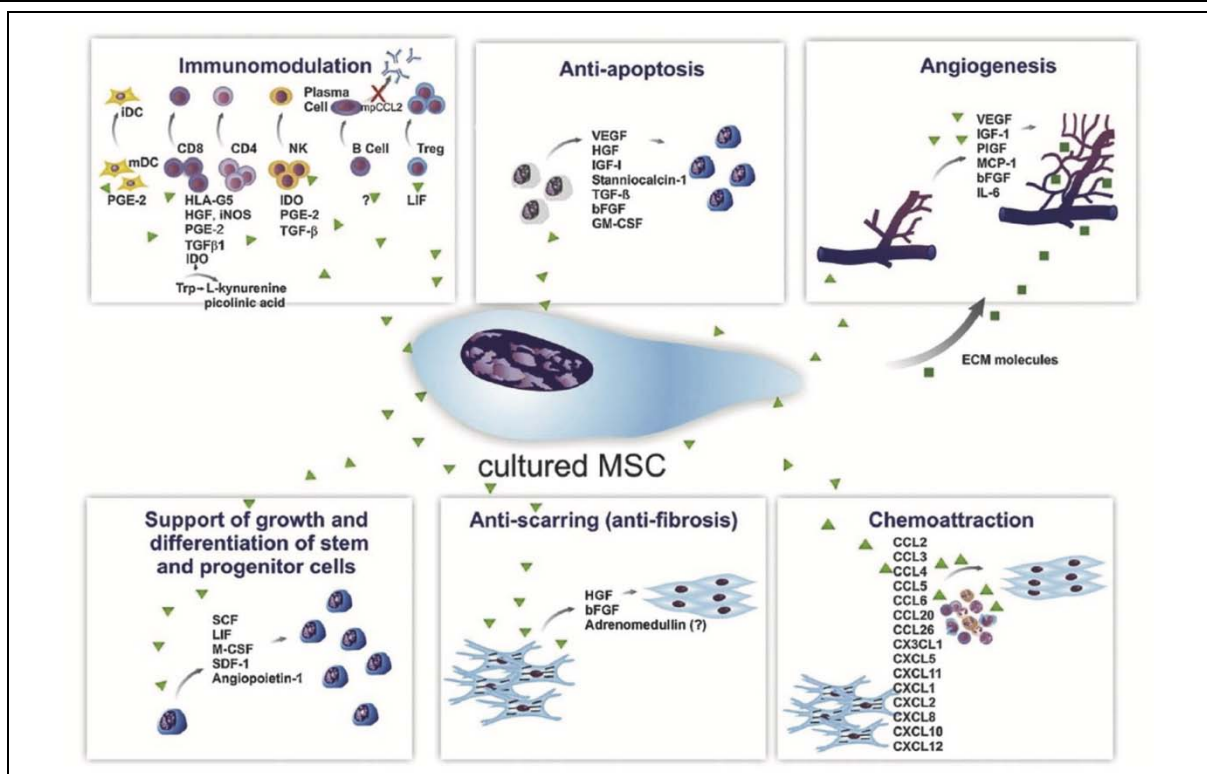


Figure 52 : Propriétés et facteurs paracrines de la FVS riche en CSM, extraites du tissu adipeux

[76]

## IV. Les procédés de fabrication de la FVS :

### 1. Procédés enzymatiques

Le principe de l'extraction de FVS est de séparer les cellules grasses par nature, les adipocytes, de la fraction de cellules régénératives ou FVS. A l'heure actuelle, deux méthodes permettent d'y parvenir.

La première est une **digestion enzymatique** [11,72] faisant intervenir dans la grande majorité des cas l'enzyme qu'est la collagénase. Elle permet de casser les liaisons inter-cellulaires, de rompre la MEC et donc de désolidariser toutes les cellules du TA pour les laisser en suspension. Plus particulièrement le procédé fait intervenir cinq étapes : première étape : le prélèvement de TA, 2<sup>ème</sup> étape : le lavage du TA, 3<sup>ème</sup> étape : la digestion enzymatique en elle-même, 4<sup>ème</sup> étape : l'isolement et le lavage de la FVS, 5<sup>ème</sup> étape : sa re-suspension finale.

Le prélèvement initial de TA est d'une importance primordiale puisqu'il garantit la qualité des cellules. D'où l'importance d'utiliser une canule capable de prélever le TA de manière atraumatique. Dans les investigations cliniques étudiant la FVS, une canule est systématiquement utilisée que ce soit une canule de Coleman (orifices terminaux diamétralement opposés) équivalente à celle utilisée dans notre série, une canule de Khouri (multiperforée de douze trous) ou un autre dispositif.

La méthode de prélèvement ou d'aspiration peut influencer la qualité du tissu et avoir un impact direct sur la viabilité ou sur la capacité proliférative de la FVS ou de ses ASC [111] [13]. Finalement la préparation du patient joue également un rôle dans la stérilité du produit final, souvent des protocoles spécifiques d'asepsie de la peau sont requis, et dans la composition de la FVS. De plus, l'infiltration préalable des zones de prélèvement avec du sérum adrénaliné peut permettre de diminuer la contamination en globules rouges. Par ailleurs, il a été montré que certains anesthésiques locaux pouvaient altérer la viabilité des ASC[52,141].

Le lavage du TA permet l'élimination, d'une part des débris cellulaires, d'autre part des globules rouges, mais également du liquide d'infiltration.

Il est réalisé au moyen de dispositifs de filtration tel que le dispositif utilisé dans notre série : kit system CELLGENIC® ou alors par simple séparation des phases par différentiel de densité entre la phase fluide et « grasseuse ». Le liquide de lavage est généralement du sérum physiologique contenant une concentration plus ou moins élevée de différents électrolytes (Calcium, Magnésium).

La digestion enzymatique en elle-même rassemble plusieurs paramètres. Tout d'abord la nature de l'enzyme. La quasi-totalité des études utilise de la collagénase, une protéase ayant une spécificité pour la liaison entre un acide aminé neutre (X) et la glycine dans la séquence Pro-XGly-Pro (Pro étant la Proline), se retrouvant en haute fréquence dans le collagène.

La plupart des collagénases commercialisées ne sont pas pures et contiennent d'autres enzymes (peptidase, lipase etc..) en faible quantité mais qui contribuent néanmoins elles-aussi

à la dégradation de la MEC ; Cette enzyme a une capacité optimale de fonctionnement à 37°C, c'est pourquoi cette étape est réalisée dans un bain-marie ou un incubateur.

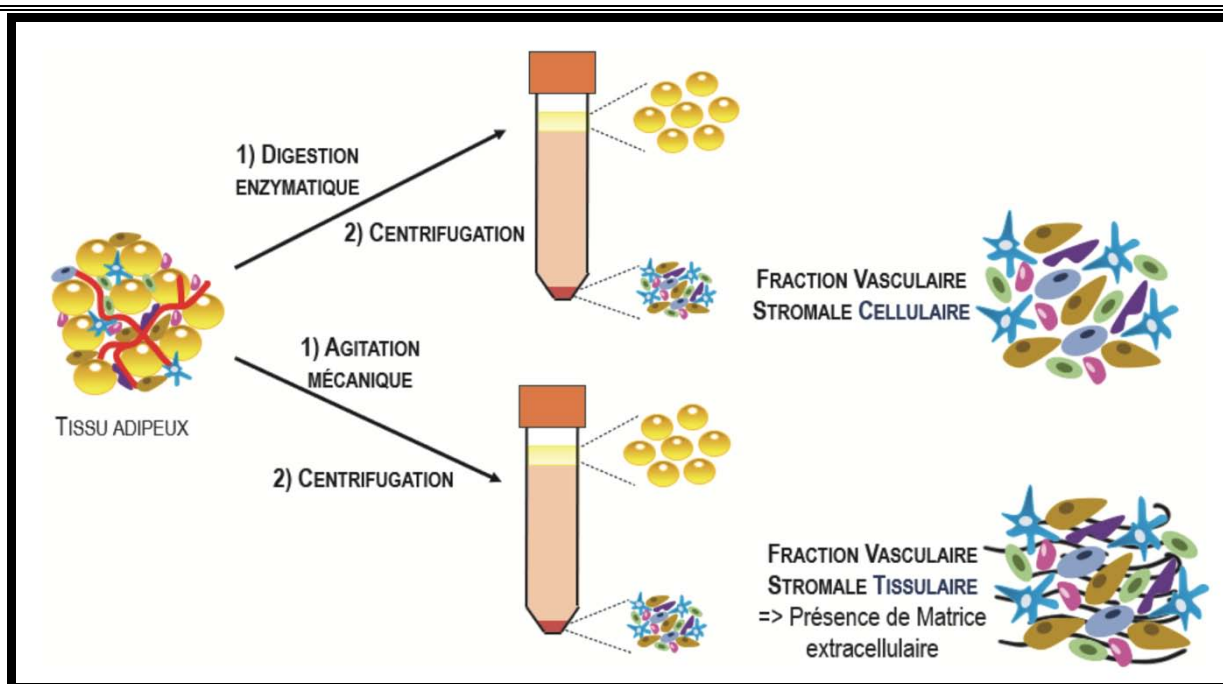
Le temps de digestion et la concentration à laquelle l'enzyme est utilisée sont quant à eux grandement variables lorsqu'on regarde un large panel d'articles[6,11,37]. Pourtant, l'intensité de digestion peut être un élément capital dans la désolidarisation des niches péri-vasculaires contenant les cellules régénératives.

L'action de l'enzyme est stoppée par dilution avec un agent de lavage, ou directement par centrifugation. Pour éliminer toute trace résiduelle d'enzyme ; il est nécessaire d'effectuer des cycles successifs de lavage des cellules isolées par le biais de solutions telles que le sérum physiologique ou le Ringer Lactate®. A ce stade, une filtration peut être nécessaire pour s'assurer de l'absence d'agrégats du produit destiné à être injecté.

## **2. Procédés mécanique :**

La seconde méthode d'obtention de la FVS consiste à **désolidariser les cellules grâce à une action purement mécanique**[3,94]. Celle-ci peut être obtenue grâce à une agitation manuelle, un vortex, un agitateur mécanique ou encore des techniques plus originales impliquant des ondes de sonication.

Plusieurs études ont comparé les avantages et inconvénients des deux méthodes [32]. En terme réglementaire, les techniques mécaniques présentent l'avantage de ne pas faire intervenir de modifications dites « substantielles », elles sont également plus rapides à mettre en œuvre que les techniques de digestion enzymatique, ralenties de fait par le temps de digestion. La désolidarisation mécanique est bien moins onéreuse qu'une enzyme dont le prix est élevé pour une seule utilisation. En revanche, une digestion enzymatique résulte en de meilleurs rendements en Cellules Nuclées Viabiles (CNV), probablement car elle permet une libération de toutes les cellules dont celles des niches péri-vasculaires.



**Figure 53 : procédés manuels versus procédés automatisés :**

Quelle que soit la méthode utilisée, elle peut être réalisée de manière manuelle ou automatique. En effet, un certain nombre d'automates ont vu le jour ces dernières années afin de produire une FVS de grade thérapeutique en système fermé et donc se prévenant de potentielles contaminations[15,35,45]. Les automates offrent une reproductibilité avec la possibilité d'obtenir un produit de haute qualité (*at the point of care*), directement au bloc opératoire, simplifiant la chaîne thérapeutique.

Les méthodes manuelles sont les plus couramment utilisées. Elles ne requièrent qu'un matériel de base de culture cellulaire ainsi qu'un Poste de sécurité Microbiologique (PSM). Ce flux d'air laminaire assure une qualité microbiologique du produit thérapeutique final. Ces procédés manuels sont largement variables en termes de paramètres techniques : temps et concentration de digestion enzymatique, nombre de lavages, nature des solutés de lavage etc. A titre d'exemple, le temps de digestion peut varier de trente minutes à deux heures.

La multipotence de ces cellules est démontrée par leur possible différenciation *in vitro* en adipocytes, en chondrocytes, en ostéocytes et en myocytes. Par ailleurs, leur niveau de

nénescence est faible, et leur prolifération est enlevée. Ces cellules semblent ainsi être une alternative à l'utilisation thérapeutique des CSM hématopoïétiques de la moelle osseuse et ce du fait d'une moindre morbidité du prélèvement et de fournir des CSM en plus grande quantité comparativement à la moelle osseuse. Le potentiel thérapeutique des CSM repose également à leur aptitude à la sécrétion d'un large panel de cytokines et de facteurs de croissance ayant un potentiel immunomodulateur, pro angiogénique, anti-fibrotique et trophique [23,53,62], cette activité paracrine est largement documentée et représente actuellement l'hypothèse du mécanisme d'action principal de ces cellules.

De plus, les CSM expriment faiblement les molécules du complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) ce qui limite les réactions immunitaires contre le greffon diminuant l'utilisation de traitement immunosuppresseur exogène lorsqu'on utilise des CSM allogéniques.

**PARTIE 4 : MISE EN POINT SUR LES DIFFÉRENTES EXPÉRIENCES DE LA FVS DANS LES CICATRICES CUTANÉES.**

**I. Les différentes indications et méthodes de préparation des cellules souches et de la FVS.**

**Tableau V : Différentes études, Indication et protocoles utilisés.**

<b>Auteur</b>	<b>Pays</b>	<b>Type d'étude</b>	<b>Types de cicatrices</b>	<b>Technique d'isolation de FVS/ADSCs</b>
Gentile et al. [47] 2014	Italie	Etude Cas-témoin	Cicatrices post-traumatiques et brûlures	FVS : Isolation enzymatique/vs Lipomodage + PRP(Témoin).
ELKahky et Al[38] 2016	Égypte	Essai randomisé contrôlé	Cicatrices d'acné	FVS : Isolation enzymatique - >Centrifugation et filtration/vs PRP.
Zhou et Al[125] 2016	Chine	Etude prospective	Cicatrices d'acné	Culture de cellules souches issues du tissu adipeux associés au laser fractionné (FxCr).
Carstens et Al[142] 2017	USA	Série de cas	Cicatrices de brûlures	FVS : Isolation enzymatique - >Centrifugation
Lee et Al[69] 2018	Corée du Sud	Etude Cas-témoin	Cicatrices faciales	Révision de cicatrice + injection de FVS : Centrifugation> Isolation enzymatique - >Centrifugation
Notre série 2022	Maroc	Etude prospective	Cicatrices faciales	Révision de cicatrice + injection de FVS : Centrifugation> Isolation enzymatique - >Centrifugation +PRP



## II. Résultats thérapeutiques et recommandations.

L'utilisation des cellules souches issues du tissu adipeux est une technologie récente de plus en plus utilisée non seulement en médecine esthétique, mais également dans de nombreuses autres pathologies.

Certes, de nombreuses études ont été rapportées pour évaluer l'efficacité de cette thérapie dans la prise en charge de plusieurs types de plaies et de cicatrices cutanées, mais les données recueillies fournissent des preuves limitées, mais aussi de moyenne qualité (Tableaux 5 et 6).

Les résultats obtenus de l'injection de la FVS seule ou associée à un autre traitement sont concordants et satisfaisants. C'est une thérapie sûre et efficace qui peut être recommandée, sous réserve d'une élaboration de consensus et de recommandations.

➤ **Nos recommandations pour l'usage de la FVS riche en ADSCs dans les cicatrices de la face :**

- ✓ L'importance de la conviction et l'adhésion du patient au processus thérapeutique.
- ✓ Privilégier dans le traitement des cicatrices allopeptiques.
- ✓ Éviter le traitement des cicatrices chéloïdes par FVS.
- ✓ Utilisation de kit stérile à circuit fermé pour minimiser le risque infectieux.
- ✓ Nécessité d'un bon prélèvement atraumatique et représentatif du tissu adipeux.
- ✓ Mise en condition du prélèvement et un transport rapide du tissu adipeux prélevé, privilégier une manipulation extemporanée.
- ✓ Association de la FVS avec un activateur notamment du PRP.

**Tableau VI : Différentes études qui approuvent l'efficacité de la FVS riche en cellules souches dans la cicatrisation.**

Auteur	No. De patients/cicatrices	Resultats	Conclusion
Gentile et al. [47] Italie/2014	Cas : n = 10 Temoin : n = 10	<b>FVS</b> : 63 % de la restauration du contour et du volume sur 1 an <b>Lipomodélage + PRP</b> : 69 % de la restauration du contour et du volume sur 1 an.	Les résultats cliniques approuvent l'efficacité de l'utilisation de la FVS et du Lipomodélage +PRP dans le traitement des cicatrices.
ELKahky et Al[38] Égypte/2016	<b>Groupe 1</b> : traitement par FVS riche en ADSc n=10 <b>Groupe 2</b> : traitement par PRP n=10	Au 1 <sup>er</sup> mois : aucune différence entre les deux groupes. A 3 mois : <b>FVS</b> : réduction de surface cicatricielle a 66,49% <b>PRP</b> : réduction a 80,2% de SC	En termes d'efficacité et de rapport bénéfique/coût, le PRP s'est avéré supérieur à la FVS et l'optimisation des résultats pourrait être obtenue en combinant la FVS et PRP dans la même session.
Zhou et Al[125] Chine/2016	n = 13	Les <b>CSM</b> combiné avec FxCR sujet augmenté la satisfaction, élasticité, hydratation de la peau, élasticité de la peau et diminution de la rugosité.	Les CSM avec FxCR sont une bonne combinaison thérapeutique pour le traitement des cicatrices d'acné atrophique et le rajeunissement de la peau.
Carstens et Al[142] USA/2017	n = 5	L'injection de la FVS montre une amélioration clinique pour tous les patients traités : flexibilité accrue, amélioration de l'épaisseur, amélioration de l'amplitude du mouvement.	L'injection de la FVS riche en ADSC est efficace dans le traitement des cicatrices réfractaire de brûlure.
Lee et Al[1] Corée du Sud/2018	<b>Groupe 1</b> : Révision de cicatrice. <b>Groupe 2</b> : Révision de cicatrice + injection.	Tous les patients ont montré une amélioration, enregistrant des augmentations significatives de scores de tissu cicatriciel.	Les injections de SVF améliorent la régénération tissulaire en apportant des cellules souches et des facteurs de croissance pour améliorer les résultats des révisions de cicatrices.
Notre série Maroc/2022	N = 8	On note une amélioration clinique pour les patients : Sc de VANCOUVER de 9,5 à 2,9 sur 3 mois ; 61.2% de succès Cicatrice claire, fine, souple non inflammatoire non douloureuse Une repousse capillaire a été notée aux zones cicatricielles alopeciques à forte densité capillaire.	La révision cicatricielle avec injection de FVS riche en ADSC améliore la régénération tissulaire et la stimulation a la repousse capillaire, mais sans aucun effet significatif dans le traitement des cicatrices chéloïdes.

## **PARTIE 5 : LES LIMITES DE NOTRE ÉTUDE**

Durant notre étude, on a été confronté à plusieurs contraintes. Parmi celles-ci :

La subjectivité dans l'évaluation de paramètres de la cicatrice

La qualité de l'échantillon : le nombre restreint des patients recrutés et l'hétérogénéité de l'échantillon

Les conditions de l'étude : L'importance de la qualité du prélèvement du tissu adipeux : opérateur dépendant.

Les contraintes logistiques liés au transport, 20 min de route séparent le lieu de prélèvement et de manipulation.

La période de suivi : était relativement courte dans cette étude.

De nombreux protocoles existent, mais les variations dans le nombre, la vitesse et le temps d'incubation sous collagénase, influencent considérablement la composition quantitative et qualitative de la FVS.

Absence de consensus sur les indications de l'utilisation des CSM dans les cicatrices faciales.



## *CONCLUSION*



L'utilisation des CSM sont en première ligne en termes de thérapie cellulaire en médecine régénérative du fait de leurs effets par la sécrétion de diverses cytokines, leurs effets immuno-modulateur. Ainsi cette thérapie ouvre de belles perspectives d'avenir pour toutes les disciplines non seulement pour la médecine et la chirurgie esthétique.

Au terme de notre travail, on conclut que l'injection des cellules souches mésenchymateuses est une thérapie sûre et efficace dans le traitement des cicatrices cutanées de la face et sans risques d'effets secondaires observés.

Cependant, et bien que les résultats rapportés aient été positifs, la connaissance de l'utilisation du pouvoir régénératif des cellules souches issues du tissu adipeux dans les cicatrices notamment faciales est encore à ses débuts.

Des essais contrôlés randomisés adéquats sont nécessaires pour comparer les interventions liées à l'ADSC avec d'autres méthodes, ainsi que différentes méthodes d'isolement ADSC/SVF entre elles, et établir un consensus sur les indications d'utilisation dans la prise en charge des cicatrices faciales et la méthode idéale de préparation de la FVS /isolation des CSM.



## *RESUMES*



## **Résumé :**

La médecine régénérative est le domaine d'actualité le plus intéressant de la biotechnologie, elle est en capacité de combiner plusieurs aspects de la médecine ;biologie cellulaire et moléculaire, biomatériaux et ingénierie tissulaire.

Ainsi la greffe de cellules souches est aujourd'hui largement appliqué en médecine et gagne une attention croissante dans le domaine de la médecine régénérative du fait de leur capacité à s'autorenouveler et représente un pool de facteur de croissance pour améliorer la régénération tissulaire.

Cependant les études menées sur son efficacité ne sont toujours pas concluantes, et ce suite à l'utilisation de différents protocoles de préparations et l'absence de consensus sur les indication d'applications.

L'objectif de notre étude prospective menée au service de chirurgie maxillo-faciale et esthétique du CHU Mohammed VI en collaboration avec le centre de médecine régénérative du même CHU ; était de mettre en évidence l'apport de l'injection de fraction vasculaire stromale riche en CSM issues du tissu adipeux suspendues dans un milieu enrichi en Plasma Riche en plaquettes dans les séquelles de cicatrices cutanées de la face.

Nous avons inclus dans notre série tous les patients consentants porteurs de cicatrices de la face douloureuse, rougeâtre inflammatoire, dure, hyper chromique, déprimée ou bride cicatricielle évoluant depuis plus de six mois et (ou 3 mois après reprise chirurgicale).

Nous avons exclu les cicatrices instables, infectées et d'origine tumorale.

Sur une période de neuf mois allant du mois de mars 2022 au mois de décembre 2022, huit patients présentant dix cicatrices de la face répondant aux critères d'inclusion ont été recrutés.

Pour le protocole ; nous avons utilisé le Kit : SVF isolation kit system CELLGENIC®.

## Apport de la médecine régénérative dans les cicatrices faciales

Après prélèvement adipeux par lipoaspiration atraumatique, une isolation de CSM issues du tissu adipeux par méthode enzymatique activés et suspendue dans un milieu enrichi en plasma riche en plaquette a été réalisé au laboratoire du centre de médecine régénérative.

Pour les dix cicatrices incluses dans notre série, quatre cicatrices ont bénéficié d'exérèse-suture et injection de FVS riche en ADSC, trois cicatrices ont bénéficié d'injection de FVS et trois cicatrices ont bénéficié de révision cicatricielle avec injection de FVS riche en cellules souches.

Nous avons analysé les caractéristiques des cicatrices dont les dimensions, le test de Vancouver, la sensibilité, la forme et la localisation, les paramètres de la FVS notamment ses caractéristiques immunophénotypiques.

Notre échantillon était marqué par une nette prédominance masculine avec un âge moyen de 34,2 ans.

Les cicatrices siégeaient surtout en localisation jugale dans 60% des cas, a forme principalement linéaire a 50% avec un aspect de cicatrices déprimées a 70%. 60% de consistance souple, 20% fermes et a 10% de consistance dure, l'inflammation était présente à 40%, la couleur cicatricielle était pourprea 50% et dominés par des cicatrices a aspect de bride blanchi à l'étirement a 40%, les dimensions moyennes des longueurs, largeurs, et épaisseurs étaient respectivement de 63.6mm, 4.9mm, et de 4.4mm.

L'évaluation du score de VANCOUVER initial moyenne est de 9.5/13. Les extrêmes allant de 2 à 12.

A 3 mois d'évolution, le score de VANCOUVER est devenu 2,5, avec 80% de cicatrices non inflammatoire, 30% des cicatrices sont devenues à couleur normale et 50% de couleur rosé, 70% des cicatrices sont devenues souples avec seulement 20% de cicatrices fermes et 10% dures. La longueur demeure presque inchangée avec une moyenne de 61,2 mm par contre la largeur et l'épaisseur moyennes sont passés respectivement a 0,9mm et 1,5mm.

On note aussi qu'une repousse capillaire a été observée aux zones alopéciques.



## **Apport de la médecine régénérative dans les cicatrices faciales**

---

A contrario on ne note pas d'amélioration lors de l'utilisation de la FVS riche en ADSC dans le traitement des cicatrices chéloïdes.

En conclusion et au terme de notre travail, on conclut que la thérapie cellulaire par cellules souches mésenchymateuses est une thérapie sûre et efficace dans le traitement des cicatrices cutanées de la face et sans risques d'effets secondaires observés.

## Summary:

Regenerative medicine is the current most interesting field of biotechnology, which has the ability to combine aspects of medicine, cellular and molecular biology, biomaterials, and tissue engineering.

Stem cell transplantation is now widely applied in medicine and is gaining increasing attention in regenerative medicine because of its ability to self-renew and because it is a growth factor pool for improving tissue regeneration.

However, studies of its efficacy are still inconclusive due to the use of different preparation protocols and the lack of consensus on indications for applications.

The objective of our prospective study, conducted at the Department of Maxillofacial and Aesthetic Surgery of the University Hospital Mohammed VI in collaboration with the Center for Regenerative Medicine of the same CHU, was to demonstrate the contribution of the injection of the stromal vascular fraction rich in MSCs derived from the adipose tissue suspended in a medium enriched in platelet-rich plasma to the healing of skin scars on the face.

We included in our series all consenting patients with facial scars that were painful, red-dish, inflammatory, hard, hyperchromic, depressed, or that had evolved for more than six months (or three months after surgical resumption).

We ruled out unstable, infected, and tumor-induced scars.

Eight patients with ten facial scars meeting the inclusion criteria were enrolled over a nine month period from March 2022 to December 2022.

We used the CELLGENIC® SVF isolation kit system for the protocol. After adipose sampling by atraumatic lipoaspiration, the isolation of MSCs derived from adipose tissue by an activated enzymatic method and suspended in a medium enriched in platelet rich plasma was carried out in the laboratory of the Center for Regenerative Medicine.

For the ten scars included in our series, four scars were sutured and injected with ADSC rich FVS, three scars were injected with FVS, and three scars were revised with stem cell-rich FVS.

We analyzed the characteristics of the scars, including size, the Vancouver test, sensitivity, shape, and location, and the FVS parameters, including its immunophenotypic characteristics.

Our sample was marked by a clear male predominance with an average age of 34.2 years.

The scars were mainly in the jugal localization at 60%, the shape mainly

linear at 50%, with a 70% depressed scar appearance. 60% of the scars were soft, 20% were firm, and 10% were hard; 40% had inflammation, 50% were purple, and 40% were stretch-bleached flanged scars; and the average length, width, and thickness dimensions were 63.6mm, 4.9mm, and 4.4mm, respectively.

The mean baseline VANCOUVER score assessment is 9.5 out of 13. The extremes range from 2 to 12.

By 3 months, the VANCOUVER score had become 2.5, with 80% non inflammatory scars, 30% of scars had become normal and 50% pink; 70% of scars had become soft, with only 20% firm and 10% hard. The length remained almost unchanged with an average of 61.2 mm, but the average width and thickness increased to 0.9 mm and 1.5 mm, respectively.

Hair regrowth was also observed in alopecic areas.

In conclusion, and at the end of our work, it is concluded that mesenchymal stem cell therapy is a safe and effective therapy in the treatment of facial skin scars, without the risk of side effects observed.

## ملخص

الطب التجديدي هو المجال الأكثر إثارة للاهتمام حاليًا في التكنولوجيا الحيوية، والذي لديه القدرة على الجمع بين جوانب الطب والبيولوجيا الخلوية والجزيئية والمواد الحيوية وهندسة الأنسجة. يتم الآن تطبيق زراعة الخلايا الجذعية على نطاق واسع في الطب وتكتسب اهتمامًا متزايدًا في الطب التجديدي بسبب قدرتها على التجديد الذاتي ولأنها تجمع عوامل النمو لتحسين تجديد الأنسجة. ومع ذلك، لا تزال دراسات فعاليتها غير حاسمة بسبب استخدام بروتوكولات إعداد مختلفة وعدم وجود توافق في الآراء بشأن مؤشرات للتطبيقات. كان الهدف من دراستنا، التي أجريت في قسم جراحة الوجه والفكين في مستشفى محمد السادس الجامعي بالتعاون مع مركز الطب يديجتل في نفس المستشفى، هو إظهار رودحقن جزء من الأوعية الدموية غني بالـ ADSC المستمدة من الأنسجة الدهنية المعلقة في البلازما الغنية بالصفائح الدموية لشفاء ندبات الجلد على الوجه. أدرجنا في سلسلتنا جميع المرضى الموافقين الذين يعانون من ندوب في الوجه كانت مؤلمة أو حمراء أو التهابية أو صلبة أو مفرطة اللون و التي تطورت لأكثر من ستة أشهر (أو ثلاثة أشهر بعد الاستئناف الجراحي).

لقد استبعدنا الندوب غير المستقرة والمصابة والناجمة عن الورم. تم تسجيل ثمانية مرضى لديهم عشرة ندبات في الوجه تستوفي معايير التضمين على مدى تسعة أشهر من مارس 2022 إلى ديسمبر 2022.

استخدمنا نظام مجموعة عزل CELLGENIC® SVF للبروتوكول. بعد أخذ العينات الدهنية عن طريق شفط الدهون غير الرضحي، تم إجراء عزل الخلايا الجذعية المشتقة من الأنسجة الدهنية بطريقة إنزيمية نشطة ومعلقة في وسط غني بالبلازما الغنية بالصفائح الدموية في مختبر مركز الطب التجديدي.

بالنسبة للندوب العشر المدرجة في سلسلتنا، تم خياطة أربع ندبات وحقنها بـ FVS الغني بـ ADSC، وتم حقن ثلاث ندوب بـ FVS وتمت مراجعة ثلاث ندبات باستخدام FVS الغني بالخلايا الجذعية.

قمنا بتحليل خصائص الندبات، بما في ذلك الحجم، واختبار REVUOCNAV، والحساسية، والشكل، والموقع، ومعايير FVS، بما في ذلك خصائصها المناعية. تميزت عينتنا بغلبة ذكور بمتوسط عمر 34.2 سنة.

كانت الندبات بشكل رئيسي في توطين الوداج بنسبة 60%، والشكل بشكل رئيسي

خطي بنسبة 50% ، مع مظهر ندبة مكثب 70%. 60% من الندبات ناعمة و20% صلبة. 40% مصابون بالتهاب، و 50% أرجواني، و 40% ندوب مبيضة ذات حواف مائلة. وكان متوسط أبعاد الطول والعرض والسماكة 63.6 مم و4.9 مم و 4.4 مم على التوالي. متوسط تقييم درجة VANCOUVER الأساسي هو 9.5 من 13. تتراوح الحدود القصوى من 2 إلى 12.

بحلول 3 أشهر، أصبحت نتيجة VANCOUVER 2.5 ، مع 80% ندوب غير التهابية، و 30% من الندبات أصبحت طبيعية و 50% وردية؛ 70% من الندبات أصبحت ناعمة ، مع 20% صلبة و 10% صلبة. ظل الطول دون تغيير تقريباً بمتوسط 61.2 ملم، لكن متوسط العرض والسماك زاد إلى 0.9 ملم و1.5 ملم على التوالي.

كما لوحظ نمو الشعر في مناطق الثعلبة . في الختام، وفي نهاية عملنا ، نستنتج أن العلاج بالخلايا الجذعية اللحمية هو علاج آمن وفعال في علاج ندبات جلد الوجه ، دون التعرض لخطر الآثار الجانبية الملحوظة.



## *ANNEXES*



FICHE D'EXPLOITATION

Sujet de thèse : INTERET DE LA MEDECINE REGENERATIVE DANS LES CICATRICES DE LA FACE ET DELA MUQUEUSE BUCCALE

Nom		
Prénom		
Date de naissance\Age		
Sexe		
Adresse		
Téléphone		
Couverture sanitaire		
Statut marital		
Statut professionnel		
Motif de consultation		
Antécédents		
Médicaux	Prise médicamenteuse	
	Allergiques	
	Toxiques	
	Tabac	
	Drogues	
	Autres	

Chirurgicaux	Chirurgie antérieure	
	Interventions	
	Autres cicatrices	
	Autres	

**Propriétés de la cicatrice**

Histoire du traumatisme	Date de survenue	
	Agent tranchant	
	Traitement initial	

**Examen de la cicatrice**

Localisation			
Forme			
Dimensions En mm	Longueur (mm)	Largeur (mm)	Épaisseur (mm)
Consistance			
Couleur			
Sensibilité (EVA)			

Conclusion :



Prélèvement adipeux : Service de Chirurgie maxillofacial

Date du prélèvement Heure	- ____ / ____ / 2022 - ____ : ____
Site du prélèvement adipeux	
Volume total prélevé	
Prélèvement pour PRP	6 PRP tubes. <input type="checkbox"/>
Prélèvement adipeux	3 tubes de 60 ml <input type="checkbox"/>
<u>Acheminement</u>	<u>Date :</u>

Isolation biologique : Centre de recherche clinique

Technique d'isolation utilisée	
Taux de plaquettes	/ mm <sup>3</sup>
Nombre de CSM a la cytométrie	
Observations	

Annexe 2

**FICHE DE BILAN DE CICATRICE**

Nom et prénom du patient :

IP :

Paramètres/ Dates	/ /	/ /	/ /	/ /
Longueur en mm				
Largeur en mm				
Épaisseur en mm				
Sensibilité (EVA)				

**Échelle de VANCOUVER**

INFLAMMATION	0 : NORMAL			
	1 : PEU INFILTRÉ			
	2 : INFLAMMATOIRE			
COULEUR	0 : NORMAL			
	1 : ROSÉ			
	2 : ROUGE			
	3 : POURPRE			
EPAISSEUR	0 : NORMAL			
	1 : < 2MM			
	2 : < 5MM			
	3 : ≥ 5MM			
EXTENSIBILITE	0 : NORMALE			
	1 : Souple, résistance minime			
	2 : souple, début de tension			
	3 : Solide, peu extensible			
	4 : bride, blanchi à l'étirement			
	5 : Rétraction permanente déformation			
SCORE				



**FICHE DE CIRCULATION : APPORT DE LA MEDECINE REGENERATIVE  
DANS LES CICATRICES FACIALES ET DE LA MUQUEUSE BUCCALE**

Nom : ..... IP : .....

Prénom : .....

**Partie dédiée au prélèvement - service de CMF :**

Date de prélèvement : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2022 -Heure : .....

Site du prélèvement adipeux : .....

Volume total prélevé : .....

Tubes pour PRP : ( 6 Tubes) .....

Tubes de prélèvement adipeux : (3 tubes de 60ml).....

Acheminement : Fait par ..... Date : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2022

Heure : \_\_\_\_\_

**Observations**

.....  
.....

**Partie dédiée à l'isolation biologique – Centre de recherche clinique :**

Date de réception : \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2022. -Heure : .....

N de tubes de PRP reçus : \_\_\_\_

N de seringues du prélèvement adipeux : \_\_\_\_\_, Aspect macroscopique : .....

Technique utilisée : .....

Taux de plaquettes : ..... /mm<sup>3</sup>

Nombre de CSM a la cytométrie : .....

**Observations**

.....  
.....  
.....



## *BIBLIOGRAPHIE*



1. **R. S. Ahima and J. S. Flier.**  
2000. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol. Metab. TEM* 11, 8 (October 2000), 327–332. DOI:[https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00301-5](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00301-5)
2. **G. Ailhaud, C. Dani, E. Z. Amri, P. Djian, C. Vannier, A. Doglio, C. Forest, D. Gaillard, R. Négrel, and P. Grimaldi. 1989.**  
Coupling growth arrest and adipocyte differentiation. *Environ. Health Perspect.* 80, (March 1989), 17–23. DOI:<https://doi.org/10.1289/ehp.898017>
3. **Mohammad Amir Amirkhani, Rashin Mohseni, Masoud Soleimani, Alireza Shoaee-Hassani, and Mohammad Ali Nilforoushzadeh.**  
2016. A rapid sonication based method for preparation of stromal vascular fraction and mesenchymal stem cells from fat tissue. *BiolImpacts BI* 6, 2 (2016), 99–104.  
DOI:<https://doi.org/10.15171/bi.2016.14>
4. **E. Z. Amri, C. Dani, A. Doglio, J. Etienne, P. Grimaldi, and G. Ailhaud.**  
1986. Adipose cell differentiation: evidence for a two-step process in the polyamine-dependent Ob1754 clonal line. *Biochem. J.* 238, 1 (August 1986), 115–122.  
DOI:<https://doi.org/10.1042/bj2380115>
5. **G. S. Anderson.**  
1999. Human morphology and temperature regulation. *Int. J. Biometeorol.* 43, 3 (November 1999), 99–109. DOI:<https://doi.org/10.1007/s004840050123>
6. **Joel A. Aronowitz, Ryan A. Lockhart, and Cloe S. Hakakian.**  
2015. Mechanical versus enzymatic isolation of stromal vascular fraction cells from adipose tissue. *SpringerPlus* 4, (November 2015), 713. DOI:<https://doi.org/10.1186/s40064-015-1509-2>
7. **T. Asahara, H. Masuda, T. Takahashi, C. Kalka, C. Pastore, M. Silver, M. Kearne, M. Wagner, and J. M. Isner.** 1999. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ. Res.* 85, 3 (August 1999), 221–228. DOI:<https://doi.org/10.1161/01.res.85.3.221>
8. **T. Asahara, T. Murohara, A. Sullivan, M. Silver, R. van der Zee, T. Li, B. Witzenbichler, G. Schatteman, and J. M. Isner.**  
1997. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275, 5302 (February 1997), 964–967. DOI:<https://doi.org/10.1126/science.275.5302.964>
9. **Sibel Atalay, Atilla Coruh, and Kemal Deniz.**  
2014. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing. *Burns J. Int. Soc. Burn Inj.* 40, 7 (November 2014), 1375–1383.  
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.01.023>
10. **Patrick Au, Laurence M. Daheron, Dan G. Duda, Kenneth S. Cohen, James A. Tyrrell, Ryan M. Lanning, Dai Fukumura, David T. Scadden, and Rakesh K. Jain.** 2008. Differential in vivo potential of endothelial progenitor cells from human umbilical cord blood and adult peripheral blood to form functional long-lasting vessels. *Blood* 111, 3 (February 2008), 1302–1305.  
DOI:<https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-094318>

11. **L. Aust, B. Devlin, S. J. Foster, Y. D. C. Halvorsen, K. Hicok, T. du Laney, A. Sen, G. D. Willingmyre, and J. M. Gimble.**  
2004. Yield of human adipose-derived adult stem cells from liposuction aspirates. *Cytotherapy* 6, 1 (2004), 7-14. DOI:<https://doi.org/10.1080/14653240310004539>
12. **Alison Sharpe Avram, Mathew M. Avram, and William D. James.**  
2005. Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. *J. Am. Acad. Dermatol.* 53, 4 (October 2005), 671-683.  
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.05.015>
13. **Anna Bajek, Natalia Gurtowska, Joanna Olkowska, Małgorzata Maj, Łukasz Kaźmierski, Magdalena Bodnar, Andrzej Marszałek, Robert Dębski, and Tomasz Drewa.**  
2017. Does the Harvesting Technique Affect the Properties of Adipose-Derived Stem Cells?—The Comparative Biological Characterization. *J. Cell. Biochem.* 118, 5 (May 2017), 1097-1107.  
DOI:<https://doi.org/10.1002/jcb.25724>
14. **Barbara Bellei, Emilia Migliano, and Mauro Picardo.**  
2022. Therapeutic potential of adipose tissue-derivatives in modern dermatology. *Exp. Dermatol.* (January 2022). DOI:<https://doi.org/10.1111/exd.14532>
15. **N. Bertheuil, B. Chaput, C. Ménard, A. Varin, J. Laloze, E. Watier, and K. Tarte.**  
2019. Adipose mesenchymal stromal cells: Definition, immunomodulatory properties, mechanical isolation and interest for plastic surgery. *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 64, 1 (February 2019), 1-10. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.anplas.2018.07.005>
16. **David W. Borowski, Talvinder S. Gill, Anil K. Agarwal, and Pudhupalayam Bhaskar.** 2012. Autologous adipose-tissue derived regenerative cells for the treatment of complex cryptoglandular fistula-in-ano: a report of three cases. *BMJ Case Rep.* 2012, (November 2012), bcr2012006988. DOI:<https://doi.org/10.1136/bcr-2012-006988>
17. **Philippe Bourin, Bruce A. Bunnell, Louis Casteilla, Massimo Dominici, Adam J. Katz, Keith L. March, Heinz Redl, J. Peter Rubin, Kotaro Yoshimura, and Jeffrey M. Gimble.**  
2013. 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* 15, 6 (June 2013), 641-648.  
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.02.006>
18. **Ebba Bråkenhielm, Renhai Cao, Bihu Gao, Bo Angelin, Barbara Cannon, Paolo Parini, and Yihai Cao.**  
2004. Angiogenesis inhibitor, TNP-470, prevents diet-induced and genetic obesity in mice. *Circ. Res.* 94, 12 (June 2004), 1579-1588.  
DOI:<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000132745.76882.70>
19. **Christina Brown, Christina McKee, Shreeya Bakshi, Keegan Walker, Eryk Hakman, Sophia Halassy, David Svinarich, Robert Dodds, Chhabi K. Govind, and G. Rasul Chaudhry.**  
2019. Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 13, 9 (2019), 1738-1755. DOI:<https://doi.org/10.1002/term.2914>

**20. S. C. Butterwith.**

1994. Molecular events in adipocyte development. *Pharmacol. Ther.* 61, 3 (1994), 399-411.  
DOI:[https://doi.org/10.1016/0163-7258\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0163-7258(94)90018-3)

**21. Barbara Cannon and Jan Nedergaard.**

2004. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol. Rev.* 84, 1 (January 2004), 277-359. DOI:<https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003>

**22. Renhai Cao, Ebba Brakenhielm, Claes Wahlestedt, Johan Thyberg, and Yihai Cao.**

2001. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 11 (May 2001), 6390-6395.  
DOI:<https://doi.org/10.1073/pnas.101564798>

**23. A. I. Caplan.**

1991. Mesenchymal stem cells. *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* 9, 5 (September 1991), 641-650. DOI:<https://doi.org/10.1002/jor.1100090504>

**24. Timothy R. Carlson, Yuezhong Feng, Peter C. Maisonpierre, Milan Mrksich, and Alex O. Morla.**

2001. Direct Cell Adhesion to the Angiopoietins Mediated by Integrins \*. *J. Biol. Chem.* 276, 28 (July 2001), 26516-26525. DOI:<https://doi.org/10.1074/jbc.M100282200>

**25. P. Carmeliet.**

2000. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat. Med.* 6, 4 (April 2000), 389-395.  
DOI:<https://doi.org/10.1038/74651>

**26. William P. Cawthorn, Erica L. Scheller, and Ormond A.**

MacDougald. 2012. Adipose tissue stem cells meet preadipocyte commitment: going back to the future. *J. Lipid Res.* 53, 2 (February 2012), 227-246.  
DOI:<https://doi.org/10.1194/jlr.R021089>

**27. Ming Chen, Melissa Przyborowski, and Francois Berthiaume**

2009. Stem cells for skin tissue engineering and wound healing. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 37, 4-5 (2009), 399-421. DOI:<https://doi.org/10.1615/critrevbiomedeng.v37.i4-5.50>

**28. Alicia S. Chung and Napoleone Ferrara.**

2011. Developmental and pathological angiogenesis. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 27, (2011), 563-584. DOI:<https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154002>

**29. S. Cinti.**

1999. Adipose tissues and obesity. *Ital. J. Anat. Embryol. Arch. Ital. Anat. Ed Embriologia* 104, 2 (June 1999), 37-51.

**30. Clark RAF.**

2013. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair. ; 2013. 624 p.*

**31. Sydney R. Coleman.**

1995. Long-Term survival of fat transplants: Controlled demonstrations. *Aesthetic Plast. Surg.* 19, 5 (September 1995), 421-425. DOI:<https://doi.org/10.1007/BF00453875>

- 32. Alexandra Condé–Green, Ricardo L. Rodriguez, Sheri Slezak, Devinder P. Singh, Nelson H. Goldberg, and John McLenithan.**  
2014. Comparison between Stromal Vascular Cells' Isolation with Enzymatic Digestion and Mechanical Processing of Aspirated Adipose Tissue. *Plast. Reconstr. Surg.* 134, 4S-1 (October 2014), 54. DOI:<https://doi.org/10.1097/01.prs.0000455394.06800.62>
- 33. D. L. Crandall, D. E. Busler, B. McHendry–Rinde, T. M. Groeling, and J. G. Kral.**  
2000. Autocrine regulation of human preadipocyte migration by plasminogen activator inhibitor–1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 7 (July 2000), 2609–2614.  
DOI:<https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6678>
- 34. D. L. Crandall, T. M. Groeling, D. E. Busler, and T. M. Antrilli.**  
2000. Release of PAI–1 by human preadipocytes and adipocytes independent of insulin and IGF–1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 279, 3 (December 2000), 984–988.  
DOI:<https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.4045>
- 35. Rossana Domenis, Lara Lazzaro, Sarah Calabrese, Damiano Mangoni, Annarita Gallelli, Evgenia Bourkoula, Ivana Manini, Natascha Bergamin, Barbara Toffoletto, Carlo A Beltrami, Antonio P Beltrami, Daniela Cesselli, and Pier Camillo Parodi.**  
2015. Adipose tissue derived stem cells: in vitro and in vivo analysis of a standard and three commercially available cell–assisted lipotransfer techniques. *Stem Cell Res. Ther.* 6, 1 (January 2015), 2. DOI:<https://doi.org/10.1186/scrt536>
- 36. Sophie Domergue, Claire Bony, Marie Maumus, Karine Toupet, Eric Frouin, Valérie Rigau, Marie–Catherine Vozenin, Guy Magalon, Christian Jorgensen, and Danièle Noël.**  
2016. Comparison between Stromal Vascular Fraction and Adipose Mesenchymal Stem Cells in Remodeling Hypertrophic Scars. *PLOS ONE* 11, 5 (May 2016), e0156161.  
DOI:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156161>
- 37. R. El–Habta, M. Sloniecka, P. J. Kingham, and L. J. Backman.**  
2018. The adipose tissue stromal vascular fraction secretome enhances the proliferation but inhibits the differentiation of myoblasts. *Stem Cell Res. Ther.* 9, 1 (December 2018), 352.  
DOI:<https://doi.org/10.1186/s13287-018-1096-6>
- 38. Hanan Elkahky, Ghada Fathy, Fatma A. Zahra, and Ahmed Afify.**  
2016. Autologous adipose–derived adult stem cells injection versus platelet–rich plasma injection in the treatment of rolling postacne scars. *J. Egypt. Womens Dermatol. Soc.* 13, (September 2016), 165–172. DOI:<https://doi.org/10.1097/01.EWX.0000489880.96422.b1>
- 39. Masatsugu Ema, Patrick Faloon, Wen Jie Zhang, Masanori Hirashima, Tammy Reid, William L. Stanford, Stuart Orkin, Kyunghee Choi, and Janet Rossant.**  
2003. Combinatorial effects of Flk1 and Tal1 on vascular and hematopoietic development in the mouse. *Genes Dev.* 17, 3 (February 2003), 380–393.  
DOI:<https://doi.org/10.1101/gad.1049803>



40. Hitomi Eto, Hisako Ishimine, Kahori Kinoshita, Kanako Watanabe–Susaki, Harunosuke Kato, Kentaro Doi, Shinichiro Kuno, Akira Kurisaki, and Kotaro Yoshimura.  
2013. Characterization of Human Adipose Tissue–Resident Hematopoietic Cell Populations Reveals a Novel Macrophage Subpopulation with CD34 Expression and Mesenchymal Multipotency. *Stem Cells Dev.* 22, 6 (March 2013), 985–997. DOI:<https://doi.org/10.1089/scd.2012.0442>
41. Peter Everts, Kentaro Onishi, Prathap Jayaram, José Fábio Lana, and Kenneth Mautner.  
2020. Platelet–Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 20 (October 2020), 7794.  
DOI:<https://doi.org/10.3390/ijms21207794>
42. Napoleone Ferrara, Karen Carver–Moore, Helen Chen, Mary Dowd, Lucy Lu, K. Sue O’Shea, Lyn Powell–Braxton, Kenneth J. Hillan, and Mark W. Moore.  
1996. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 380, 6573 (April 1996), 439–442. DOI:<https://doi.org/10.1038/380439a0>
43. Ségolène Ferratge, Guillaume Ha, Gilles Carpentier, Nassim Arouche, Rümeyza Bascetin, Laurent Muller, Stéphane Germain, and Georges Uzan.  
2017. Initial clonogenic potential of human endothelial progenitor cells is predictive of their further properties and establishes a functional hierarchy related to immaturity. *Stem Cell Res.* 21, (May 2017), 148–159. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.scr.2017.04.009>
44. Miriam Helena Fonseca–Alaniz, Julie Takada, Maria Isabel Cardoso Alonso–Vale, and Fabio Bessa Lima.  
2007. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J. Pediatr. (Rio J.)* 83, 5 Suppl (November 2007), S192–203. DOI:<https://doi.org/10.2223/JPED.1709>
45. John K. Fraser, Kevin C. Hicok, Rob Shanahan, Min Zhu, Scott Miller, and Douglas M. Arm.  
2014. The Celution® System: Automated Processing of Adipose–Derived Regenerative Cells in a Functionally Closed System. *Adv. Wound Care* 3, 1 (January 2014), 38–45.  
DOI:<https://doi.org/10.1089/wound.2012.0408>
46. G. Frühbeck, J. Gómez–Ambrosi, F. J. Muruzábal, and M. A. Burrell.  
2001. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 280, 6 (June 2001), E827–847.  
DOI:<https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.6.E827>
47. Pietro Gentile, Barbara De Angelis, Methap Pasin, Giulio Cervelli, Cristiano B. Curcio, Micol Floris, Camilla Di Pasquali, Ilaria Bocchini, Alberto Balzani, Fabio Nicoli, Chiara Insalaco, Eleonora Tati, Lucilla Lucarini, Ludovico Palla, Michele Pascali, Pamela De Logu, Chiara Di Segni, Davide J. Bottini, and Valerio Cervelli.  
2014. Adipose–derived stromal vascular fraction cells and platelet–rich plasma: basic and clinical evaluation for cell–based therapies in patients with scars on the face. *J. Craniofac. Surg.* 25, 1 (January 2014), 267–272. DOI:<https://doi.org/10.1097/01.scs.0000436746.21031.ba>

48. **[Stephane Gesta, Yu-Hua Tseng, and C. Ronald Kahn.**  
2007. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 131, 2 (October 2007), 242–256. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.004>
49. **J. M. Gimble, C. E. Robinson, S. L. Clarke, and M. R. Hill.**  
1998. Nuclear hormone receptors and adipogenesis. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 8, 2 (1998), 141–168. DOI:<https://doi.org/10.1615/critreveukargeneexpr.v8.i2.30>
50. **Jeremy J. Glynn and Monica T. Hinds.**  
2014. Endothelial Outgrowth Cells: Function and Performance in Vascular Grafts. *Tissue Eng. Part B Rev.* 20, 4 (August 2014), 294–303. DOI:<https://doi.org/10.1089/ten.teb.2013.0285>
51. **M. González-Ulloa.**  
1987. Regional aesthetic units of the face. *Plast. Reconstr. Surg.* 79, 3 (March 1987), 489–490. DOI:<https://doi.org/10.1097/00006534-198703000-00044>
52. **Felix Grambow, Rico Rutkowski, Fred Podmelle, Katrin Schmoeckel, Florian Siegerist, Grzegorz Domanski, Matthias W. Schuster, and Grazyna Domanska.**  
2020. The Impact of Lidocaine on Adipose-Derived Stem Cells in Human Adipose Tissue Harvested by Liposuction and Used for Lipotransfer. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 8 (April 2020), 2869. DOI:<https://doi.org/10.3390/ijms21082869>
53. **Reinhard Gruber, Barbara Kandler, Phillip Holzmann, Margit Vögele-Kadletz, Udo Losert, Michael B. Fischer, and Georg Watzek.**  
2005. Bone marrow stromal cells can provide a local environment that favors migration and formation of tubular structures of endothelial cells. *Tissue Eng.* 11, 5–6 (June 2005), 896–903. DOI:<https://doi.org/10.1089/ten.2005.11.896>
54. **Farshid Guilak, Kristen E. Lott, Hani A. Awad, Qiongfang Cao, Kevin C. Hicok, Beverley Fermor, and Jeffrey M. Gimble.**  
2006. Clonal analysis of the differentiation potential of human adipose-derived adult stem cells. *J. Cell. Physiol.* 206, 1 (January 2006), 229–237. DOI:<https://doi.org/10.1002/jcp.20463>
55. **Oriane Guillevic, Ségolène Ferratge, Juliette Pascaud, Catherine Driancourt, Julie Boyer-Di-Ponio, and Georges Uzan.**  
2016. A Novel Molecular and Functional Stemness Signature Assessing Human Cord Blood-Derived Endothelial Progenitor Cell Immaturity. *PLoS ONE* 11, 4 (April 2016), e0152993. DOI:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152993>
56. **Hans Hauner.**  
2004. The new concept of adipose tissue function. *Physiol. Behav.* 83, 4 (December 2004), 653–658. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.09.016>
57. **D. B. Hausman, M. DiGirolamo, T. J. Bartness, G. J. Hausman, and R. J. Martin.**  
2001. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* 2, 4 (November 2001), 239–254. DOI:<https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2001.00042.x>

58. **J. Holash, P. C. Maisonpierre, D. Compton, P. Boland, C. R. Alexander, D. Zagzag, G. D. Yancopoulos, and S. J. Wiegand.**  
1999. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 284, 5422 (June 1999), 1994–1998.  
DOI:<https://doi.org/10.1126/science.284.5422.1994>
59. **E. M. Horwitz, K. Le Blanc, M. Dominici, I. Mueller, I. Slaper-Cortenbach, F. C. Marini, R. J. Deans, D. S. Krause, A. Keating, and International Society for Cellular Therapy.**  
2005. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 7, 5 (2005), 393–395.  
DOI:<https://doi.org/10.1080/14653240500319234>
60. **J. P. Ortonne and J. P. Clévy,.**  
1994. *Physiologie de la cicatrisation cutanée.*, no. 13, pp. 1733–1737.
61. **Rakesh K. Jain.**  
2003. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat. Med.* 9, 6 (June 2003), 685–693.  
DOI:<https://doi.org/10.1038/nm0603-685>
62. **Darnell Kaigler, Paul H. Krebsbach, Peter J. Polverini, and David J. Mooney.**  
2003. Role of vascular endothelial growth factor in bone marrow stromal cell modulation of endothelial cells. *Tissue Eng.* 9, 1 (February 2003), 95–103.  
DOI:<https://doi.org/10.1089/107632703762687573>
63. **C. Kalka, H. Masuda, T. Takahashi, W. M. Kalka-Moll, M. Silver, M. Kearney, T. Li, J. M. Isner, and T. Asahara.**  
2000. Transplantation of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for therapeutic neovascularization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 7 (March 2000), 3422–3427.  
DOI:<https://doi.org/10.1073/pnas.97.7.3422>
64. **Sung-Whan Kim, Hong Lian Jin, Seok-Min Kang, Sinyoung Kim, Kyung-Jong Yoo, Yangsoo Jang, Hyun Ok Kim, and Young-sup Yoon.**  
2016. Therapeutic effects of late outgrowth endothelial progenitor cells or mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord blood on infarct repair. *Int. J. Cardiol.* 203, (January 2016), 498–507. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.110>
65. **J. L. Kirkland, C. H. Hollenberg, and W. S. Gillon.**  
1996. Effects of fat depot site on differentiation-dependent gene expression in rat preadipocytes. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.* 20 Suppl 3, (March 1996), S102–107.
66. **Agnieszka S. Klar, Sinan Güven, Thomas Biedermann, Joachim Luginbühl, Sophie Böttcher-Haberzeth, Claudia Meuli-Simmen, Martin Meuli, Ivan Martin, Arnaud Scherberich, and Ernst Reichmann.**  
2014. Tissue-engineered dermo-epidermal skin grafts prevascularized with adipose-derived cells. *Biomaterials* 35, 19 (June 2014), 5065–5078.  
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.02.049>

67. Young Jun Koh, Bong Ihn Koh, Honsoul Kim, Hyung Joon Joo, Ho Kyoung Jin, Jongwook Jeon, Chulhee Choi, Dong Hun Lee, Jin Ho Chung, Chung Hyun Cho, Won Seok Park, Ji Kan Ryu, Jun Kyu Suh, and Gou Young Koh.  
2011. Stromal vascular fraction from adipose tissue forms profound vascular network through the dynamic reassembly of blood endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 31, 5 (May 2011), 1141-1150. DOI:<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.218206>
68. L. Laforest et L. Com-ruelle. *L. Laforest et L. Com-ruelle, «La prise en charge des cicatrices», p. 38-42, 2004.*
69. Jun Won Lee, Seong Hoon Park, Seong Joo Lee, Seong Hwan Kim, In Suck Suh, and Hii Sun Jeong.  
2018. Clinical Impact of Highly Condensed Stromal Vascular Fraction Injection in Surgical Management of Depressed and Contracted Scars. *Aesthetic Plast. Surg.* 42, 6 (December 2018), 1689-1698. DOI:<https://doi.org/10.1007/s00266-018-1216-9>
70. Sandra Liekens, Erik De Clercq, and Johan Neyts.  
2001. Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem. Pharmacol.* 61, 3 (February 2001), 253-270. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(00\)00529-3](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(00)00529-3)
71. Jeremy Magalon, Pauline François, Mélanie Velier, Fanny Grimaud, Julie Veran, Boris Calmels, and Florence Sabatier.  
2018. Thérapie cellulaire et cellules souches en 2018. *Rev. Francoph. Lab.* 2018, 507 (December 2018), 34-43. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30355-1](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30355-1)
72. Carolina Franke Markarian, Gianna Zaffari Frey, Maiele Dornelles Silveira, Eduardo Mainieri Chem, Adriana Rosa Milani, Pedro Bins Ely, Ana Paula Horn, Nance Beyer Nardi, and Melissa Camassola.  
2014. Isolation of adipose-derived stem cells: a comparison among different methods. *Bio-technol. Lett.* 36, 4 (April 2014), 693-702. DOI:<https://doi.org/10.1007/s10529-013-1425-x>
73. Wouter D. van Marken Lichtenbelt, Joost W. Vanhommerig, Nanda M. Smulders, Jamie M. A. F. L. Drossaerts, Gerrit J. Kemerink, Nicole D. Bouvy, Patrick Schrauwen, and G. J. Jaap Teule. 2009. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N. Engl. J. Med.* 360, 15 (April 2009), 1500-1508. DOI:<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808718>
74. Elsevier Masson.  
Sous-unités de la face. *EM-Consulte*. Retrieved November 29, 2022 from <https://www.em-consulte.com/article/700504/sous-unites-de-la-face>
75. Reinhold J. Medina, Chad L. Barber, Florence Sabatier, Françoise Dignat-George, Juan M. Melero-Martin, Kiarash Khosrotehrani, Osamu Ohneda, Anna M. Randi, Jerry K. Y. Chan, Teruhide Yamaguchi, Victor W. M. Van Hinsbergh, Mervin C. Yoder, and Alan W. Stitt.  
2017. Endothelial Progenitors: A Consensus Statement on Nomenclature. *Stem Cells Transl. Med.* 6, 5 (May 2017), 1316-1320. DOI:<https://doi.org/10.1002/sctm.16-0360>

76. **Lindolfo da Silva Meirelles, Aparecida Maria Fontes, Dimas Tadeu Covas, and Arnold I. Caplan.**  
2009. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. *Cytokine Growth Factor Rev.* 20, 5–6 (2009), 419–427.  
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.10.002>
77. **Julie A. Mund, Myka L. Estes, Mervin C. Yoder, David A. Ingram, and Jamie Case.**  
2012. Flow cytometric identification and functional characterization of immature and mature circulating endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 32, 4 (April 2012), 1045–1053.  
DOI:<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.244210>
78. **H. Nakagami, R. Morishita, K. Yamamoto, Y. Taniyama, M. Aoki, K. Matsumoto, T. Nakamura, Y. Kaneda, M. Horiuchi, and T. Ogihara.**  
2001. Mitogenic and antiapoptotic actions of hepatocyte growth factor through ERK, STAT3, and AKT in endothelial cells. *Hypertens. Dallas Tex 1979* 37, 2 Pt 2 (February 2001), 581–586.  
DOI:<https://doi.org/10.1161/01.hyp.37.2.581>
79. **Y. Nakamura, R. Morishita, J. Higaki, I. Kida, M. Aoki, A. Moriguchi, K. Yamada, S. I. Hayashi, Y. Yo, K. Matsumoto, T. Nakamura, and T. Ogihara.**  
1995. Expression of Local Hepatocyte Growth Factor System in Vascular Tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 215, 2 (October 1995), 483–488.  
DOI:<https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.2490>
80. **Jan Nedergaard, Tore Bengtsson, and Barbara Cannon.**  
2007. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 293, 2 (August 2007), E444–452.  
DOI:<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00691.2006>
81. **Véronique Ouellet, Sébastien M. Labbé, Denis P. Blondin, Serge Phoenix, Brigitte Guérin, François Haman, Eric E. Turcotte, Denis Richard, and André C. Carpentier.**  
2012. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J. Clin. Invest.* 122, 2 (February 2012), 545–552.  
DOI:<https://doi.org/10.1172/JCI60433>
82. **Julián Panés, Damián García-Olmo, Gert Van Assche, Jean Frederic Colombel, Walter Reinisch, Daniel C. Baumgart, Axel Dignass, Maria Nachury, Marc Ferrante, Lili Kazemi-Shirazi, Jean C. Grimaud, Fernando de la Portilla, Eran Goldin, Marie Paule Richard, Anne Leselbaum, Silvio Danese, and ADMIRE CD Study Group Collaborators.**  
2016. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 388, 10051 (September 2016), 1281–1290. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31203-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31203-X)
83. **Michael Papetti and Ira M. Herman.**  
2002. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am. J. Physiol.-Cell Physiol.* 282, 5 (May 2002), C947–C970. DOI:<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00389.2001>

- 84. M. S. Pepper.**  
2001. Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator–plasmin systems in angiogenesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21, 7 (July 2001), 1104–1117.  
DOI:<https://doi.org/10.1161/hq0701.093685>
- 85. F. R. Pereira Lopes, B. C. G. Lisboa, F. Frattini, F. M. Almeida, M. A. Tomaz, P. K. Matsumoto, F. Langone, S. Lora, P. A. Melo, R. Borojevic, S. W. Han, and A. M. B. Martinez.**  
2011. Enhancement of sciatic nerve regeneration after vascular endothelial growth factor (VEGF) gene therapy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 37, 6 (October 2011), 600–612.  
DOI:<https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2011.01159.x>
- 86. Julie Boyer–Di Ponio, Fida El–Ayoubi, Fabienne Glacial, Kayathiri Ganeshamoorthy, Catherine Driancourt, Maeva Godet, Nicolas Perrière, Oriane Guillevic, Pierre Olivier Couraud, and Georges Uzan.**  
2014. Instruction of Circulating Endothelial Progenitors In Vitro towards Specialized Blood–Brain Barrier and Arterial Phenotypes. *PLoS ONE* 9, 1 (January 2014), e84179.  
DOI:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084179>
- 87. Goditha U. Premaratne, Li–Ping Ma, Masatoshi Fujita, Xue Lin, Entela Bollano, and Michael Fu.**  
2011. Stromal vascular fraction transplantation as an alternative therapy for ischemic heart failure: anti–inflammatory role. *J. Cardiothorac. Surg.* 6, (March 2011), 43.  
DOI:<https://doi.org/10.1186/1749-8090-6-43>
- 88. Peter J. Psaltis and Robert D. Simari.**  
2015. Vascular wall progenitor cells in health and disease. *Circ. Res.* 116, 8 (April 2015), 1392–1412. DOI:<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305368>
- 89. Julie M. Quach, Emma C. Walker, Elizabeth Allan, Melissa Solano, Atsushi Yokoyama, Shigeaki Kato, Natalie A. Sims, Matthew T. Gillespie, and T. John Martin.**  
2011. Zinc Finger Protein 467 Is a Novel Regulator of Osteoblast and Adipocyte Commitment. *J. Biol. Chem.* 286, 6 (February 2011), 4186–4198.  
DOI:<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.178251>
- 90. T. G. Ramsay.**  
1996. Fat cells. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 25, 4 (December 1996), 847–870.  
DOI:[https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70358-3](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70358-3)
- 91. Jalees Rehman, Dmitry Traktuev, Jingling Li, Stephanie Merfeld–Clauss, Constance J. Temm–Grove, Jason E. Bovenkerk, Carrie L. Pell, Brian H. Johnstone, Robert V. Considine, and Keith L. March.** 2004. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 109, 10 (March 2004), 1292–1298.  
DOI:<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000121425.42966.F1>
- 92. W. Risau.**  
1997. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 386, 6626 (April 1997), 671–674.  
DOI:<https://doi.org/10.1038/386671a0>
- 93. Werner Risau.**  
1997. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 386, 6626 (April 1997), 671–674.  
DOI:<https://doi.org/10.1038/386671a0>

94. **Yu A. Romanov, A. N. Darevskaya, N. V. Merzlikina, and L. B. Buravkova.**  
2005. Mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue: isolation, characterization, and differentiation potentialities. *Bull. Exp. Biol. Med.* 140, 1 (July 2005), 138-143. DOI:https://doi.org/10.1007/s10517-005-0430-z
95. **S. Roux, J. Leotot, N. Chevallier, P. Bierling, and H. Rouard.**  
2011. [Mesenchymal stromal cells: Biological properties and clinical prospects]. *Transfus. Clin. Biol. J. Soc. Française Transfus. Sang.* 18, 1 (February 2011), 1-12. DOI:https://doi.org/10.1016/j.tracli.2011.01.001
96. **Maria A. Rupnick, Dipak Panigrahy, Chen-Yu Zhang, Susan M. Dallabrida, Bradford B. Lowell, Robert Langer, and M. Judah Folkman.**  
2002. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 16 (August 2002), 10730-10735. DOI:https://doi.org/10.1073/pnas.162349799
97. **Benedetto Sacchetti, Alessia Funari, Stefano Michienzi, Silvia Di Cesare, Stefania Piersanti, Isabella Saggio, Enrico Tagliafico, Stefano Ferrari, Pamela Gehron Robey, Mara Riminucci, and Paolo Bianco.**  
2007. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment. *Cell* 131, 2 (October 2007), 324-336. DOI:https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.08.025
98. **A. Saiki, F. Watanabe, T. Murano, Y. Miyashita, and K. Shirai.**  
2006. Hepatocyte growth factor secreted by cultured adipocytes promotes tube formation of vascular endothelial cells in vitro. *Int. J. Obes. 2005* 30, 11 (November 2006), 1676-1684. DOI:https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803316
99. **J. Sanchez, F. Antonicelli, D. Tuton, S. Mazouz Dorval, and C. François.**  
2016. Particularités de la cicatrisation de l'enfant. *Ann. Chir. Plast. Esthét.* 61, 5 (October 2016), 341-347. DOI:https://doi.org/10.1016/j.anplas.2016.05.001
100. **Thomas N. Sato, Yuzuru Tozawa, Urban Deutsch, Karen Wolburg-Buchholz, Yuko Fujiwara, Maureen Gendron-Maguire, Thomas Gridley, Hartwig Wolburg, Werner Risau, and Ying Qin.**  
1995. Distinct roles of the receptor tyrosine kinases Tie-1 and Tie-2 in blood vessel formation. *Nature* 376, 6535 (July 1995), 70-74. DOI:https://doi.org/10.1038/376070a0
101. **G. C. Schatteman, H. D. Hanlon, C. Jiao, S. G. Dodds, and B. A. Christy.**  
2000. Blood-derived angioblasts accelerate blood-flow restoration in diabetic mice. *J. Clin. Invest.* 106, 4 (August 2000), 571-578. DOI:https://doi.org/10.1172/JCI9087
102. **M. W. Schwartz, S. C. Woods, D. Porte, R. J. Seeley, and D. G. Baskin.**  
2000. Central nervous system control of food intake. *Nature* 404, 6778 (April 2000), 661-671. DOI:https://doi.org/10.1038/35007534
103. **Yang Song, Hui Du, Chengxiang Dai, Li Zhang, Suke Li, David J. Hunter, Liangjing Lu, and Chunde Bao.**  
2018. Human adipose-derived mesenchymal stem cells for osteoarthritis: a pilot study with long-term follow-up and repeated injections. *Regen. Med.* 13, 3 (April 2018), 295-307. DOI:https://doi.org/10.2217/rme-2017-0152

104. **Kirsty L. Spalding, Erik Arner, Pål O. Westermark, Samuel Bernard, Bruce A. Buchholz, Olaf Bergmann, Lennart Blomqvist, Johan Hoffstedt, Erik Näslund, Tom Britton, Hernan Concha, Moustapha Hassan, Mikael Rydén, Jonas Frisé, and Peter Arner.**  
2008. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 453, 7196 (June 2008), 783–787.  
DOI:<https://doi.org/10.1038/nature06902>
105. **Albert Stachura, Wiktor Paskal, Weronika Pawlik, Maciej J. Mazurek, and Janusz Jaworowski.**  
2021. The Use of Adipose-Derived Stem Cells (ADSCs) and Stromal Vascular Fraction (SVF) in Skin Scar Treatment—A Systematic Review of Clinical Studies. *J. Clin. Med.* 10, 16 (August 2021), 3637. DOI:<https://doi.org/10.3390/jcm10163637>
106. **Brian M. Strem, Kevin C. Hicok, Min Zhu, Isabella Wulur, Zeni Alfonso, Ronda E. Schreiber, John K. Fraser, and Marc H. Hedrick.**  
2005. Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Keio J. Med.* 54, 3 (September 2005), 132–141. DOI:<https://doi.org/10.2302/kjm.54.132>
107. **Markus Thomas and Hellmut G. Augustin.**  
2009. The role of the Angiopoietins in vascular morphogenesis. *Angiogenesis* 12, 2 (June 2009), 125–137. DOI:<https://doi.org/10.1007/s10456-009-9147-3>
108. **Gavin Thurston, John S. Rudge, Ella Ioffe, Hao Zhou, Leorah Ross, Susan D. Croll, Nicole Glazer, Jocelyn Holash, Donald M. McDonald, and George D. Yancopoulos.**  
2000. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nat. Med.* 6, 4 (April 2000), 460–463. DOI:<https://doi.org/10.1038/74725>
109. **Machteld M. Tiemessen, Ann L. Jagger, Hayley G. Evans, Martijn J. C. van Herwijnen, Susan John, and Leonie S. Taams.**  
2007. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 49 (December 2007), 19446–19451. DOI:<https://doi.org/10.1073/pnas.0706832104>
110. **Jörn Tongers, Jerome G. Roncalli, and Douglas W. Losordo.**  
2010. Role of Endothelial Progenitor Cells During Ischemia-induced Vasculogenesis and Collateral Formation. *Microvasc. Res.* 79, 3 (May 2010), 200–206.  
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2010.01.012>
111. **Martina Travnickova, Julia Pajorova, Jana Zarubova, Nikola Krocilova, Martin Molitor, and Lucie Bacakova.**  
2020. The Influence of Negative Pressure and of the Harvesting Site on the Characteristics of Human Adipose Tissue-Derived Stromal Cells from Lipoaspirates. *Stem Cells Int.* 2020, (2020), 1016231. DOI:<https://doi.org/10.1155/2020/1016231>
112. **P. Trayhurn and J. H. Beattie.**  
2001. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc. Nutr. Soc.* 60, 3 (August 2001), 329–339.  
DOI:<https://doi.org/10.1079/pns200194>



113. **Mohamed–Ali V, Pinkney Jh, and Coppack Sw.**  
1998. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.* 22, 12 (December 1998). DOI:<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800770>
114. **F. E. Varzaneh, G. Shillabeer, K. L. Wong, and D. C. Lau.**  
1994. Extracellular matrix components secreted by microvascular endothelial cells stimulate preadipocyte differentiation in vitro. *Metabolism.* 43, 7 (July 1994), 906–912.  
DOI:[https://doi.org/10.1016/0026-0495\(94\)90275-5](https://doi.org/10.1016/0026-0495(94)90275-5)
115. **Jose L. Viñas, Dylan Burger, Joseph Zimpelmann, Randa Haneef, William Knoll, Pearl Campbell, Alex Gutsol, Anthony Carter, David S. Allan, and Kevin D. Burns.**  
2016. Transfer of microRNA–486–5p from human endothelial colony forming cell–derived exosomes reduces ischemic kidney injury. *Kidney Int.* 90, 6 (December 2016), 1238–1250.  
DOI:<https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.015>
116. **Amy J. Wagers and Irving L. Weissman.**  
2004. Plasticity of adult stem cells. *Cell* 116, 5 (March 2004), 639–648.  
DOI:[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00208-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00208-9)
117. **G. D. Yancopoulos, S. Davis, N. W. Gale, J. S. Rudge, S. J. Wiegand, and J. Holash.**  
2000. Vascular–specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 407, 6801 (September 2000), 242–248. DOI:<https://doi.org/10.1038/35025215>
118. **Mervin C. Yoder.**  
2010. Is endothelium the origin of endothelial progenitor cells? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 30, 6 (June 2010), 1094–1103. DOI:<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.191635>
119. **Mervin C. Yoder, Laura E. Mead, Daniel Prater, Theresa R. Krier, Karim N. Mroueh, Fang Li, Rachel Krasich, Constance J. Temm, Josef T. Prchal, and David A. Ingram.**  
2007. Redefining endothelial progenitor cells via clonal analysis and hematopoietic stem/progenitor cell principals. *Blood* 109, 5 (March 2007), 1801–1809.  
DOI:<https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-043471>
120. **Hi–Jin You and Seung–Kyu Han.**  
2014. Cell Therapy for Wound Healing. *J. Korean Med. Sci.* 29, 3 (March 2014), 311–319.  
DOI:<https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.3.311>
121. **Xiaochen Yuan, Qingbin Wu, Peng Wang, Yingli Jing, Haijiang Yao, Yinshan Tang, Zhigang Li, Honggang Zhang, and Ruijuan Xiu.**  
2019. Exosomes Derived From Pericytes Improve Microcirculation and Protect Blood–Spinal Cord Barrier After Spinal Cord Injury in Mice. *Front. Neurosci.* 13, (2019), 319.  
DOI:<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00319>
122. **V. Zaccone, R. Flore, L. Santoro, G. De Matteis, B. Giupponi, D. D. Li Puma, and A. Santoliquido.**  
2015. Focus on biological identity of endothelial progenitors cells. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 19, 21 (November 2015), 4047–4063.

123. **M. Zeyda, D. Farmer, J. Todoric, O. Aszmann, M. Speiser, G. Györi, G. J. Zlabinger, and T. M. Stulnig.**  
2007. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *Int. J. Obes.* 2005 31, 9 (September 2007), 1420-1428. DOI:<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803632>
124. **Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, and J. M. Friedman.**  
1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372, 6505 (December 1994), 425-432. DOI:<https://doi.org/10.1038/372425a0>
125. **Bing-Rong Zhou, Ting Zhang, Afzaal Ahmed Bin Jameel, Yang Xu, Yan Xu, Shi-Lei Guo, Ying Wang, Felicia Permatasari, and Dan Luo.**  
2016. The efficacy of conditioned media of adipose-derived stem cells combined with ablative carbon dioxide fractional resurfacing for atrophic acne scars and skin rejuvenation. *J. Cosmet. Laser Ther. Off. Publ. Eur. Soc. Laser Dermatol.* 18, 3 (June 2016), 138-148. DOI:<https://doi.org/10.3109/14764172.2015.1114638>
126. **Elizabeth R. Zielins, Elizabeth A. Brett, Michael T. Longaker, and Derrick C. Wan.**  
2016. Autologous Fat Grafting: The Science Behind the Surgery. *Aesthet. Surg. J.* 36, 4 (April 2016), 488-496. DOI:<https://doi.org/10.1093/asj/sjw004>
127. **P. A. Zuk, M. Zhu, H. Mizuno, J. Huang, J. W. Futrell, A. J. Katz, P. Benhaim, H. P. Lorenz, and M. H. Hedrick.**  
2001. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 7, 2 (April 2001), 211-228. DOI:<https://doi.org/10.1089/107632701300062859>
128. Dermopharmacologie clinique [Texte imprimé] / [sous la dir. de] Pierre Robert,... - Université de Lorraine. Retrieved September 18, 2022 from [https://ulyse.univ-lorraine.fr/discovery/fulldisplay/alma991000296919705596/33UDL\\_INST:UDL](https://ulyse.univ-lorraine.fr/discovery/fulldisplay/alma991000296919705596/33UDL_INST:UDL)
129. Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie (3. éd.) - Marie-Claude Martini - Lavoisier - Technique Et Documentation - Grand format - Librairie Gallimard PARIS. Retrieved September 18, 2022 from <https://www.librairie-gallimard.com/livre/9782743022303-introduction-a-la-dermatopharmacie-et-a-la-cosmetologie-3-ed-marie-claude-martini/>
130. **R.-D. Poirier JL,**  
La peau et les organes de sens. Abrégé D'histologie, Ed Masson (paris)
131. Gonzales-Ulloa M: Restoration of the face covering by means of selected skin in regional aesthetic units. *Br J Plast Surg* 9:212, 1956 - Recherche Google. Retrieved September 18, 2022 from
132. **Couly G., "Anatomie Maxillo-Faciale.**  
- Recherche Google. Retrieved September 18, 2022 from [133] Endothelial colony-forming cells ameliorate endothelial dysfunction via secreted factors following ischemia-reperfusion injury | *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. Retrieved November 12, 2022 from <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajprenal.00643.2016>

133. Vessel wall-derived endothelial cells rapidly proliferate because they contain a complete hierarchy of endothelial progenitor cells | Blood | American Society of Hematology. Retrieved November 12, 2022 from <https://ashpublications.org/blood/article/105/7/2783/20211/Vessel-wall-derived-endothelial-cells-rapidly>
134. Peptide Hormone Regulation of Angiogenesis | Physiological Reviews. Retrieved November 12, 2022 from [https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00024.2009?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00024.2009?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org)
135. Leptin and the regulation of body weight in mammals | Nature. Retrieved November 12, 2022 from <https://www.nature.com/articles/27376>
136. Biological Action of Leptin as an Angiogenic Factor | Science. Retrieved November 12, 2022 from <https://www.science.org/doi/10.1126/science.281.5383.1683>
137. Adipocyte Produces Matrix Metalloproteinases 2 and 9 | Diabetes | American Diabetes Association. Retrieved November 12, 2022 from <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/50/9/2080/11066/Adipocyte-Produces-Matrix-Metalloproteinases-2-and>
138. Angiogenesis Associated With Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue in Severe Human Obesity – PMC. Retrieved November 12, 2022 from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2584130/>
139. Molecular cloning and characterization of mouse TIE and TEK receptor tyrosine kinase genes and their expression in hematopoietic stem cells – PubMed. Retrieved November 12, 2022 from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8395828/>
140. In vitro augmentation of mesenchymal stem cells viability in stressful microenvironments | SpringerLink. Retrieved January 10, 2023 from <https://link.springer.com/article/10.1007/s12192-014-0560-1>
141. Treatment of late sequelae of burn scar fibrosis with adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) cells – CellR4. Retrieved January 25, 2023 from <https://www.cellr4.org/article/2404>

## قسم الطبيب

### أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كراماتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخا لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانياتي،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

أطروحة رقم 080

سنة 2023

## دورالطب التجديدي في ندبات الوجه

### الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/01/30  
من طرف

**السيد المنصوري مهدي**

المزاد في 1996/12/07 بمراكش

**طبيب داخلي بالمستشفى الجامعي بمراكش**

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

الكلمات الأساسية:

ندبات الوجه - الطب التجديدي - الخلايا الجذعية - الخلايا الجذعية الدهنية الأصل -  
إرضاء المريض - الطب التجميلي.

### اللجنة

الرئيس	السيد	ل.البوخاني
المشرف	السيدة	أستاذة في طب أمراض النساء والتوليد ن.منصوري حطاب
الحكام	السيدة	أستاذة ورئيسة قسم جراحة تقويم الوجه و الفكين ح.رايس
	السيد	أستاذة في التشريح المرضي م.بويهي
	السيد	أستاذة في جراحة تقويم الوجه و الفكين أ.بلبشير
		أستاذ في التشريح المرضي

