



**HAL**  
open science

# **Efficacité de la micro-greffe adipeuse enrichie en plasma riche en plaquettes dans le traitement du handicap facial chez les patients sclérodermiques**

Maxime Abellan Lopez

► **To cite this version:**

Maxime Abellan Lopez. Efficacité de la micro-greffe adipeuse enrichie en plasma riche en plaquettes dans le traitement du handicap facial chez les patients sclérodermiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02417389

**HAL Id: dumas-02417389**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02417389>**

Submitted on 18 Dec 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté  
de Médecine

Aix-Marseille Université

**Effacité de la micro-greffe adipeuse enrichie en plasma riche  
en plaquettes dans le traitement du handicap facial chez  
les patients sclérodermiques**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 12 Octobre 2018**

**Par Monsieur Maxime ABELLAN LOPEZ**

**Né le 16 mai 1989 à Marseille 02<sup>ème</sup> (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur CASANOVA Dominique**

**Président**

**Madame le Professeur GRANEL-REY Brigitte**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur BERTRAND Baptiste**

**Assesseur**

**Madame le Docteur PHILANDRIANOS Cécile**

**Directeur**

**Monsieur le Docteur MAGALON Jérémy**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur BOCCARA David**

**Assesseur**





Faculté  
de Médecine

Aix-Marseille Université

**Effacité de la micro-greffe adipeuse enrichie en plasma riche  
en plaquettes dans le traitement du handicap facial chez  
les patients sclérodermiques**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 12 Octobre 2018**

**Par Monsieur Maxime ABELLAN LOPEZ**

**Né le 16 mai 1989 à Marseille 02<sup>ème</sup> (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur CASANOVA Dominique**

**Président**

**Madame le Professeur GRANEL-REY Brigitte**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur BERTRAND Baptiste**

**Assesseur**

**Madame le Docteur PHILANDRIANOS Cécile**

**Directeur**

**Monsieur le Docteur MAGALON Jérémy**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur BOCCARA David**

**Assesseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Vice-Doyen aux Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Assesseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- \* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- \* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- \* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- \* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- \* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Caroline MOUTTET
- \* Logistique : Joëlle FRAVEGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHIERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jean-Claude  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs  
DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs  
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs  
O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs  
P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs  
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président  
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs  
A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs  
H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur  
W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs  
S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs  
E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur  
P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs  
R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur  
P. MUSTACCHI (U.S.A.)



<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b>	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b>	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

### 2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYSS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine  
REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth  
*RIDINGS Bernard Surnombre*

ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
*SAMBUC Roland Surnombre*  
SARLES Jacques  
SARLES/PHILIP Nicole  
SCAVARDA Didier  
SCHLEINITZ Nicolas  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal

THUNY Franck  
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPIANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VAROQUAUX Arthur Damien  
VELLY Lionel  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel  
VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
FILIPPI Simon

### **PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL**

BURKHART Gary

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud ( <i>Disponibilité</i> )	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**  
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
KERBAUL François (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
*MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre*  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
MICHELET Pierre (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
*ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre*  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
*LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre*  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
CURVALE Georges (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH)  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
DODDOLI Christophe (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
MACE Loïc (PU-PH)  
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)  
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*  
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*  
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*  
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERRROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,**

**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)  
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
SEITZ Jean-François (PU-PH)  
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)  
LEVY Nicolas (PU-PH)  
MONCLA Anne (PU-PH)  
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
TOGA Caroline (MCU-PH)  
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BOUBLI Léon (PU-PH)  
BRETELLE Florence (PU-PH)  
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
COURBIERE Blandine (PU-PH)  
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
D'ERCOLE Claude (PU-PH)



BERBIS Julie (MCU-PH)  
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

#### **IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
OLIVE Daniel (PU-PH)  
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
ROBERT Philippe (MCU-PH)  
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

#### **MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
PAROLA Philippe (PU-PH)  
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

#### **MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
DISDIER Patrick (PU-PH)  
DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
ROSSI Pascal (PU-PH)  
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

#### **NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
RACCAH Denis (PU-PH)  
VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

#### **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

#### **OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
HOFFART Louis (PU-PH)  
MATONTI Frédéric (PU-PH)  
*RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre*

#### **HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
COSTELLO Régis (PU-PH)  
CHIARONI Jacques (PU-PH)  
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

#### **MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

LEONETTI Georges (PU-PH)  
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)  
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

#### **MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
VITON Jean-Michel (PU-PH)

#### **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

#### **NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
BRUNET Philippe (PU-PH)  
BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
MOAL Valérie (PU-PH)

#### **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
FUENTES Stéphane (PU-PH)  
REGIS Jean (PU-PH)  
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
GRAILLON Thomas (MCU PH)

#### **NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
FELICIAN Olivier (PU-PH)  
PELLETIER Jean (PU-PH)

#### **PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
NICOLLAS Richard (PU-PH)  
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
MARY Charles (MCU-PH)  
RANQUE Stéphane (MCU-PH)  
TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
MICHEL Gérard (PU-PH)  
MILH Mathieu (PU-PH)  
REYNAUD Rachel (PU-PH)  
SARLES Jacques (PU-PH)  
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
FABRE Alexandre (MCU-PH)  
OUDIN Claire (MCU-PH)  
OVAERT Caroline (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
LANCON Christophe (PU-PH)  
NAUDIN Jean (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (PU-PH)  
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
JACQUIER Alexis (PU-PH)  
MOULIN Guy (PU-PH)  
PANUEL Michel (PU-PH)  
PETIT Philippe (PU-PH)  
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Thao (PU-PH)  
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre  
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)  
VALLI Marc (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
BREGÉON Fabienne (PU-PH)  
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
BONINI Francesca (MCU-PH)  
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)  
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)  
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)  
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018  
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)  
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre  
GREILLIER Laurent (PU-PH)  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre  
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

## REMERCIEMENTS

**Monsieur le Professeur Dominique Casanova et cher maître.** « Il n’y a pas de génie, il n’y a que des gens qui travaillent » m’avez-vous dit dans votre bureau le jour de mon CSCT, alors que je n’étais qu’en fin d’externat. Cette phrase est devenue, pour moi, un adage que j’essaie de respecter dans mon exercice. Être votre élève est un privilège inestimable. Votre exigence médicale et technique est un exemple à suivre. Je m’astreindrai à l’apprendre et à le transmettre aux jeunes générations durant mes deux années de clinicat dans votre service. Aujourd’hui vous me faites l’immense honneur de présider mon jury. Je vous en témoigne ma plus profonde gratitude et mon plus grand respect.

**Madame le Professeur Brigitte Granel et chère maître.** Je sais votre grande implication dans la pathologie sclérodermique, tant sur le plan médical qu’humain. Grâce à vous et ce magnifique projet que nous avons conduit cette année, j’ai pu appréhender la relation privilégiée qui peut s’établir avec ces patients à la fois fragiles et très combatifs. A présent, je mesure d’autant mieux la chance de pouvoir faire collaborer nos spécialités. Vous me faites l’insigne honneur de faire partie de mon jury de thèse et vous en remercie très sincèrement.

**Madame le Docteur Cécile Philandrianos.** Tu ne mens jamais, ni à toi, ni aux autres. Cette grandeur d’âme, en plus de ton incommensurable talent chirurgical, impose une grande humilité, mêlée d’admiration. Comme tu habilles cela d’un grand sourire, d’une belle allure et d’une attitude décontractée, on se laisse à penser qu’un jour on pourrait atteindre aussi l’excellence. Alors le chemin paraît moins long et plus agréable. Tu me fais l’honneur d’être ma directrice de thèse, et tu sais à quel point je t’en remercie.

**Monsieur le Docteur Baptiste Bertrand.** Printemps 2013. Le bloc de chirurgie de la main. Tu m’as demandé ce que je voulais écouter. Je t’ai répondu « Estate, un live de Chet Baker ». Un fameux « Ouuh yeah ! » de ta part et cinq minutes plus tard, tu me faisais faire ma première incision. J’ai alors compris que la pédagogie ça commençait par faire confiance à son élève, même si il est bidon. Depuis, tu n’as cessé de m’encourager et me coacher à chaque fois qu’on se voyait. Ce que je sais, je te le dois. Tu me fais l’honneur de faire partie de mon jury de thèse et c’est l’occasion pour moi de te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi.

**Monsieur le Docteur Jérémy Magalon.** Grâce à toi, j’ai mis un pied dans la recherche, depuis il est resté coincé. Des brainstormings à 6h du matin dans ton bureau pour mon Master 2 à mon stage hors-filière au laboratoire, tu m’as soutenu dans mes projets. Tu as été l’instigateur de celui-ci et je t’en suis très reconnaissant. Travailler avec toi est un grand plaisir. Tu me fais l’honneur de faire partie de mon jury de thèse et je t’en remercie très sincèrement.

**Monsieur le Docteur David Boccara.** Pendant mes 6 mois à Saint-Louis, tu m’as fait confiance du début à la fin alors que je n’étais qu’un petit marseillais sans accent. J’ai adoré travailler avec toi. Ton aisance et ton efficacité au bloc m’ont bluffé. Et je sais qu’il ne suffit pas d’acheter le maillot de Neymar pour mettre des buts, il faut s’entraîner. Tu me fais l’honneur de « jouer à l’extérieur » pour faire partie de mon jury de thèse et je t’en remercie du fond du cœur.

**Monsieur le Professeur Régis Legré.** Vous avez été mon premier maître, alors que je n'étais encore qu'un externe qui venait de réussir le concours. « Tu vas voir, la chirurgie, il n'y a rien de mieux » disiez-vous. Avec habileté vous la pratiquez ; avec passion vous l'enseignez. Vous m'avez donné goût à cet art et je vous en serai à jamais reconnaissant. C'est pour moi un privilège de pouvoir faire partie de votre équipe ces prochaines années, en espérant, encore et toujours échapper à « La Pintade ». Veuillez croire en mes plus sincères et respectueux sentiments.

**A mes parents.** Je pense que, pour moi comme pour vous, c'est la fin d'une constante appréhension qui a commencé il y a 11 ans... Vous m'avez toujours soutenu et poussé pour que je réussisse. Ces études, vous les avez vécues avec moi tout du long, sans savoir quel serait le prochain coup dur à encaisser. Je vous dois ma vie, je vous dois mes efforts, « mes gènes » et « mon éducation ». Je suis tellement heureux de vous montrer qu'enfin on y est arrivé ! Je vous aime fort.

**A Manu.** Tu m'as montré que tout ça valait le coup. Travailler pour son avenir. Tu as toujours été un modèle pour moi. C'est grâce à toi que je suis arrivé à cerner les obstacles avec recul et « minimiser l'aléa ». Je ne pouvais pas espérer de meilleur atout que toi dans ce long chemin que tu tracé avant moi. Pour ton aide, pour notre complicité, pour tout ce que tu es... je t'aime mon frérot. Et un grand merci à **Emilia et Elena** d'être venu pour cette dernière étape !

**A Charlène.** Il n'y pas un seul moment où on ne s'est pas tenu la main pendant ce parcours du combattant. On a poussé les murs pour pouvoir avancer, on a partagé nos peurs pour les enterrer. Merci d'éclairer le ciel avec tes accents approximatifs et ton sourire d'ange, tes blagues potaches et tes yeux océans. Sans toi la vie n'aurait pas le même goût (pas de maudits pancakes, pas de pâtes au thon, pas de pain perdu... pas de bonne auberge). J'ai hâte de voir ce qui nous attend sur ce parquet qui claque ! Avec toi, pour la vie. Je t'aime my Baaaaby Tiiiger !

**A Abengo et Abenga, Papi et Mamie.** J'aurais tellement voulu vous montrer ce que la petite tête blonde est devenue. Cette thèse vous est dédiée. Je pense fort à vous.

**A toute la Smala/Brunchgateuse.** C'est toujours un plaisir de vous voir en petit comité ou à 45 ! Je suis fier de faire partie de cette famille exceptionnelle. Je vous embrasse fort !

**A ma belle-famille. Isa, Bernard et Jenny.** Merci pour votre attention toute particulière.

**A Patrick.** Merci de m'avoir soutenu et montré la voie pendant ces 11 ans.

**Aux cousins.** Pour les bières, les crêpes, les barbecues, les apéros passés et à venir, pour les grandes ou petites occasions. Je vous garde près de moi.

**A ma marraine Martine.** Merci pour tes mots, tes messages, tes cadeaux formidables qui me pincent le cœur à chaque fois. J'aimerais t'avoir plus souvent près de moi. Ça ne rend nos rencontres que plus émouvantes à chaque fois. Je t'aime fort.

**A Johnny** mon frère d'arme depuis plus de 20 ans,  
Des premiers jeux lunaires dans le préau des grands  
A la lumière des spots sur des scènes électriques  
Que la bière le soir même nous rendrait olympiques.  
A-t-on besoin de pompe, d'apparat ou de faste  
Pour chanter andalou ou « les docklands de Belfast »  
Quand le sort vous offre pour toute une vie  
Le soleil, un pastis et un meilleur ami ?

**A Mathieu.** Ta grand-mère savait ce qu'il y avait de plus important que l'amour dans la vie.  
Merci pour les fou-rires à tomber par terre dans les moments difficiles, pour me ramener à la  
raison et à mon côté sombre (ne vois-tu pas mon côté clair qui succombe ?). Let's rock !...  
J'ai !...

**Au groupe Iguana Van.** Merci pour le groove ... ..

**Au groupe de potes.** Pour ces heures passées autour d'un canon, dans un canyon, sur un  
terrain de boules, au bout d'une clope après les concerts, au théâtre, au ski, au surf, au  
restau... Tous ces endroits qui sont nos maisons le temps d'une soirée. Merci du fond du cœur !

**Aux chefs et anciens chefs. Julien Serri.** Meilleure imitation de Depardieu. **Antoine Alliez.**  
Irrévérence et distinction. **Claire BaptisTUta.** Inépuisable énergie au bloc et en soirée ! **Aurélié  
IniestaS.** Un corps de chirurgienne, une âme de rockeuse ! **Pierre CaliMoullot.** Le flegme  
anglais, l'arrogance bordelaise, le cœur marseillais... **Thomas Colson.** Clean le jour, Dirty la  
nuit. **Alexandre Cerlier.** Un jour je te verrai debout sur une planche. **Sébastien Pascal.** Futur  
voisin, à bientôt au Saint Eugène ! **Julia Eraud.** Pour avoir dans ta playlist du Pink Floyd.  
**Charlotte Jaloux.** Parce que si je t'oublie tu vas me faire une prise de Judo. **Florence Mesguich.**  
Future co-chef, on va tous casser ! **Caroline Curvale.** Parce qu'apparemment la technique du  
Zaidenberg est très opérateur-dépendant. **Alice Mayoly.** Pour les goûters (du sucre, du sucre,  
du sucre !) **Didier Guinard.** Pour ce que tu es, tout simplement, merci ! **André Gay.** Un beso  
de Pepito. **Nathalie Degardin.** Pour ton aide quand j'étais seul chez les enfants. **Christophe  
Butin.** Parce que tu restes le seul fan de Matmatah encore vivant. **Minh Nguyen.** Pour la  
brannée au squash. **Julien Penard.** Pour ton humour et tes appels fréquents qui me font  
toujours plaisir ! **Nathaniel Malka, Christophe Reinbold, Jonathan Haddad, Louise Boulart,  
Oren Marco.** Merci mes chefs de Paris pour m'avoir fait autant progresser en 6 mois.

**A mes co-internes.**

**Najib.** Mon cachou, co-expat' à Paris, il faut toujours qu'on se mate Le Parrain. **Coco Bettex.**  
Pour tout ce que tu es, franc, grande-gueule, bosseur et toujours toujours hyper-confraternel.  
**Maxou Coincoin.** Pour tes conseils surf. **Emilie Pablito.** Pour ces discussions sur la  
dysmorphophobie ! **Quentin RoboKopp.** Futur assoc' !  
**Pauline.** Je t'ai vraiment découverte cet hiver et je t'ai adoré. Bravo pour ta thèse. C'est un tel  
plaisir de partager notre soirée. Hâte de novembre quand on partagera nos cas ! **Rayduc.** Pour  
ta fraîcheur et ton humour (et tes références OSS 117). **Pascalou.** Pour ce weekend à Sormiou  
qu'on attend...

**Sarah, Laura, Claire, Arié, Adrien.** Ces 6 mois à Paris c'était la folie dans les studios ! Je vous  
adore bande de couscous !

**Claire Cacahuète.** Pour ton humour biiiiien gras ! **Pierre Faglin.** Parce que terminado la rigolada. **Mathieu Chivotte.** I'm a rocket maaaaaan !  
**Florent Anger.** Co-interne premier du nom !

**Aux jeunes plasticiens. Fanny, Arthur, Hugo, Sam, Anas.** Faites gaffe à vos culs, je vais être impitoyable.

**Aux compagnons de route. Sarkis.** J'ai été ton tuteur mais c'est toi qui m'as appris la vie. **Cendos.** Première personne à qui j'ai parlé en médecine, et puis le ToutenKHARton ! Hâte que tu reviennes dans le sud. **Raphouse.** Pour ces longs après-midis de travail pour l'ECN et pour tes impros sur Aïcha qui les rendaient plus supportables. **Marie.** La parisienne convertie à Marseille.

**Aux infirmières du 6<sup>e</sup> Nord : Leslie, Karine, Aurélie, Aude, Julie Dragibus, Laurence, Marie-Ama**

**Aux ibodes de la conception : Coco n°5 ma maman, Karine deltoïde, Antoinette shooter de rhum arrangé, Corinne l'indienne, Isa la mère Noël, Samira des quartiers, Éric le bricolo, Mappy la pondeuse**

**Aux l'équipe de la consult : Sylvie, Sylvie, Corinne, Kathie, Laurence, Fazi, Oliv**

**Aux secrétaires : Sandra, Pascale, Christine et Chrichri**

**A l'équipe de la Timone de chirurgie de la main**

**A tous ceux que j'ai oubliés dans ce moment d'émotion et de stress.**

## Sommaire

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
<b>A. ATTEINTE FACIALE DANS LA SCLERODERMIE .....</b>	<b>6</b>
I. SYMPTOMES ET EVALUATION .....	6
II. SCLEROSE CUTANEE.....	6
III. LIMITATION D'OUVERTURE BUCCALE .....	7
IV. SYNDROME SEC BUCCAL .....	7
V. ETAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE .....	8
<b>B. PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE .....</b>	<b>9</b>
I. APPORT DU LIPOFILLING .....	9
II. INTERET DU PLASMA RICHE EN PLAQUETTES (PRP) .....	11
<b>C. NOTRE EXPERIENCE PRE-CLINIQUE DU LIPOFILLING ENRICHIS EN PRP .....</b>	<b>14</b>
I. MICROGRAISSE + PRP : EVALUATION RHEOLOGIQUE ET DOSAGE PLAQUETTAIRE .....	14
II. MODELE MURIN DE SCLEROSE CUTANEE .....	16
<b>D. NOTRE EXPERIENCE CLINIQUE DU TRAITEMENT DE LA SCLEROSE CUTANEE.....</b>	<b>17</b>
<b>E. JUSTIFICATION DE L'ETUDE .....</b>	<b>18</b>
<b>PATIENTS ET METHODE .....</b>	<b>19</b>
<b>A. OBJECTIF DE L'ETUDE .....</b>	<b>19</b>
I. OBJECTIF PRINCIPAL .....	19
II. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	19
<b>B. SCHEMA DE L'ETUDE .....</b>	<b>19</b>
<b>C. POPULATION.....</b>	<b>20</b>
I. EFFECTIF.....	20
II. CRITERES D'INCLUSION.....	20
III. CRITERES DE NON INCLUSION .....	20
IV. RECUEIL DES DONNEES DESCRIPTIVES DE LA POPULATION .....	21
<b>D. PROTOCOLE OPERATOIRE .....</b>	<b>21</b>
I. PREPARATION DU PRP.....	21
II. PRELEVEMENT ET PREPARATION DU TISSU ADIPEUX AUTOLOGUE.....	21
III. LIPOFILLING FACIAL ENRICHIS EN PRP.....	23
1. MELANGE MICROGRAISSE PRP .....	23
2. INJECTION FACIALE .....	24
IV. SURVEILLANCE .....	27
<b>E. OUTILS METHODOLOGIQUES .....</b>	<b>27</b>
I. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : LE SCORE MHISS .....	27
II. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES .....	28
1. EVALUATION DE LA FIBROSE CUTANEE .....	28
a. SCORE DE RODNAN ADAPTE AU VISAGE .....	28
b. MESURE DE L'OUVERTURE ET DE LA LARGEUR BUCCALE .....	28
2. EVALUATION DU SYNDROME SEC BUCCAL .....	29
a. SCORE XEROSTOMIA INVENTORY.....	29
b. TEST AU SUCRE STANDARDISE .....	30
3. EVALUATION DES DOULEURS.....	30
4. EVALUATION DE L'EFFET VOLUMATEUR ET ESTHETIQUE .....	30
a. DONNEES PHOTOGRAPHIQUES STANDARDS .....	30
b. SATISFACTION DU PATIENT .....	31
5. EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE .....	32
<b>F. TRAITEMENT DES DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE .....</b>	<b>33</b>

<b>RESULTATS .....</b>	<b>34</b>
<b>A. DESCRIPTION DE LA POPULATION .....</b>	<b>34</b>
<b>B. DONNEES OPERATOIRES .....</b>	<b>35</b>
<b>C. DONNEES DU SUIVI .....</b>	<b>37</b>
<b>D. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : SCORE MHISS .....</b>	<b>37</b>
<b>E. DONNEES DE TOLERANCE.....</b>	<b>40</b>
<b>F. OBJECTIFS SECONDAIRES .....</b>	<b>40</b>
I. EVALUATION DE LA FIBROSE CUTANE .....	40
1. SCORE CUTANE DE RODNAN ADAPTE AU VISAGE.....	40
2. MESURE DE L'OUVERTURE ET DE LA LARGEUR BUCCALE .....	41
II. EVALUATION DU SYNDROME SEC BUCCAL.....	43
1. XEROSTOMIA INVENTORY.....	43
2. TEST AU SUCRE STANDARDISÉ .....	43
III. EVALUATION DE LA DOULEUR.....	45
IV. EVALUATION DE L'EFFET VOLUMATEUR ET ESTHETIQUE .....	46
1. DONNEES PHOTOGRAPHIQUES STANDARDS .....	46
2. SATISFACTION DU PATIENT.....	46
V. EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE .....	47
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>49</b>
<b>A. SCLEROFACE PRP.....</b>	<b>49</b>
I. LES LIMITES DE LA PROCEDURE.....	49
II. AMELIORATION STATISTIQUEMENT ET CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE.....	49
<b>B. SCLEROFACE VERSUS SCLEROFACE PRP .....</b>	<b>51</b>
<b>C. HETEROGENEITE DU PRODUIT « GRAISSE PRP » .....</b>	<b>52</b>
<b>D. ACTION CELLULAIRE IN VIVO MAL ETABLIE.....</b>	<b>52</b>
<b>E. TRAITEMENT DU HANDICAP FACIAL CHEZ LES PATIENTS SCLERODERMIQUES PAR         LIPOFILLING ENRICHIS EN PRP : REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>54</b>
I. PREMIERE ETUDE.....	54
II. DEUXIEME ETUDE.....	55
<b>F. AUTRES ETUDES .....</b>	<b>56</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>59</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>61</b>



## INTRODUCTION

La sclérodémie est une maladie rare, orpheline. Elle touche 3 à 8 femmes pour 1 homme, avec une prévalence de 25 pour 100 000 habitants en France. Sa physiopathologie est complexe et encore mal comprise, associant des dysfonctionnements des cellules endothéliales, des fibroblastes et du système immunitaire. Elle se caractérise par une altération de la microcirculation qui semble précéder une fibrose post-ischémique des tissus concernés que sont la peau, l'appareil digestif, le cœur, les poumons et les reins.

Elle appartient à un groupe de maladies auto-immunes systémiques, non spécifiques d'organe. On retrouve, dans ce groupe, le lupus érythémateux disséminé, la dermatopolymyosite, la polymyosite, le syndrome sec de Gougerot-Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome des antiphospholipides. La présence d'auto-anticorps sériques, dirigés contre les protéines nucléaires, sert de marqueur diagnostique sans qu'aucun rôle pathogénique ne leur soit attribué. L'ensemble des anomalies pourrait être associé à un terrain génétique prédisposé. Une exposition professionnelle à certains facteurs environnementaux comme la silice et les solvants peut favoriser l'apparition de la maladie (Tableau 25 des maladies professionnelles).

L'étendue de la sclérose cutanée est variable. Selon LeRoy (1988 modifié en 2001), on classe les sclérodémies systémiques en 3 principaux phénotypes :

- Sclérodémie systémique cutanée diffuse, si la sclérose cutanée remonte au-dessus des coudes et/ou des genoux ;
- Sclérodémie systémique cutanée limitée, si la sclérose cutanée ne remonte pas au-dessus des coudes et des genoux ;
- Sclérodémie systémique sine scleroderma en l'absence de sclérose cutanée.

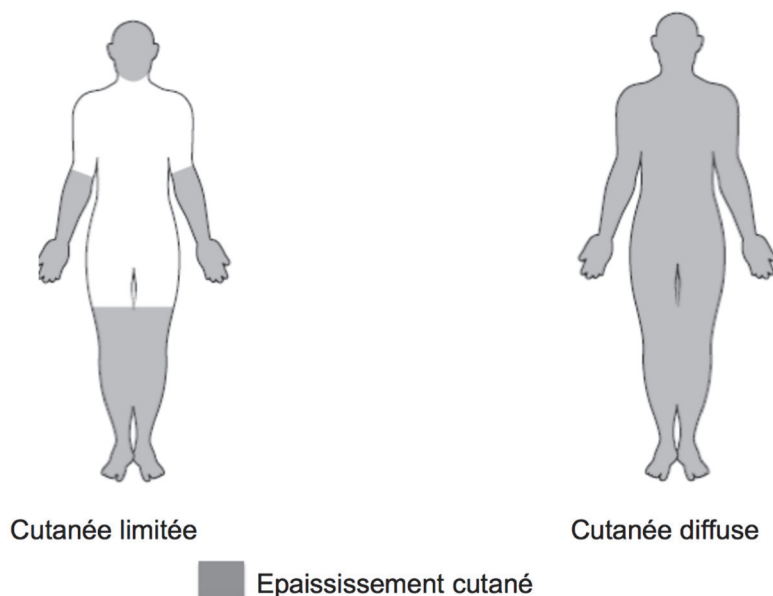


Figure 1: Schéma montrant les différentes formes cutanées de la sclérodémie systémique

La sclérose cutanée peut évoluer en 3 phases :

- Phase œdémateuse : inconstante, observée surtout dans les formes diffuses, caractérisée par un gonflement des doigts et des mains, parfois des membres, qui sont infiltrés.
- Phase indurée : épaissement cutané. La peau ne peut plus être plissée, pouvant aussi adhérer aux plans profonds. La sclérose du visage est responsable d'une disparition des rides du front, d'un nez fin et pincé, d'une diminution de l'ouverture buccale (si distance entre les arcades dentaires < 40 mm) mesurée par la distance entre les arcades dentaires.
- Phase atrophique : Atrophie puis disparition de l'hypoderme aboutissant à une peau fine, un aspect affiné des lèvres, une exagération des plis radiés péribuccaux. Parfois, la peau peut revenir à la normale.

Ces différentes phases sont notamment très remarquables sur les mains des patients atteints (Figure 2, 3 et 4).



Figure 2: Phase œdémateuse



Figure 3: Phase indurée

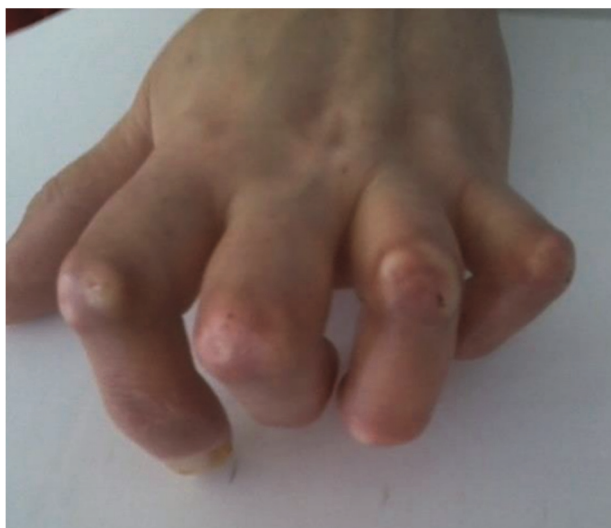


Figure 4: Phase atrophique

Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques. Les groupes d'experts américains (American College of Rheumatology, ACR) et européens (European League Against Rheumatism, EULAR) ont mis à jour en 2013 les critères de classification de la Sclérodémie Systémique.

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

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

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

ARN : acide ribonucléique ; MCP : métacarpo-phalangiennes ; ScS : sclérodémie systémique.

Tableau 1: Critères de classification de la sclérodémie systémique ACR/EULAR 2013

## A. ATTEINTE FACIALE DANS LA SCLERODERMIE

### I. SYMPTOMES ET EVALUATION

Nous nous sommes intéressés à l'atteinte faciale de la maladie. Elle constitue un handicap majeur, tant sur le plan fonctionnel qu'esthétique.

### II. SCLEROSE CUTANEE

La technique la plus utilisée pour évaluer l'extension de la sclérose cutanée est le calcul du score cutané de Rodnan modifié, qui est validé comme outil pronostique et constitue un critère intermédiaire de jugement au cours de la forme cutanée diffuse (1).

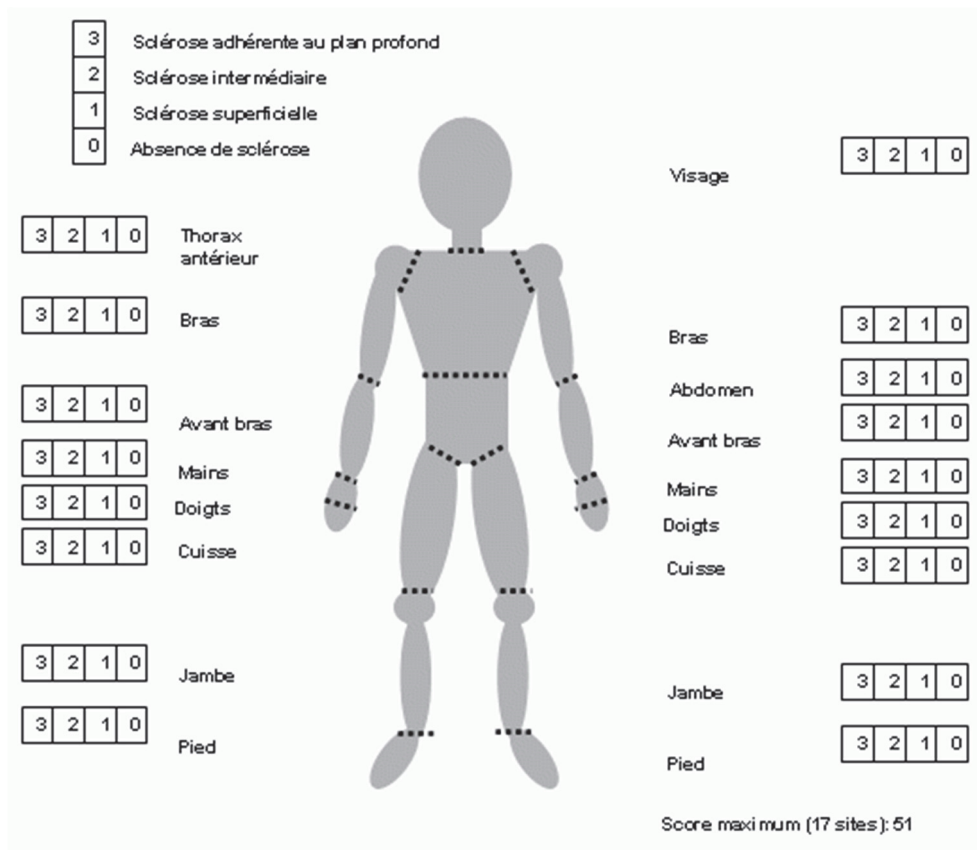


Figure 5: Score de Rodnan modifié

La sclérose cutanée faciale est présente dans 90% des cas. Les patients présentent un effacement des plis jugaux et frontaux ainsi qu'une perte de la mimique. Une lipoatrophie sous-cutanée fait apparaître des rhagades péribuccales et efface le relief de pommettes. Certains patients peuvent présenter des télangiectasies cutanées et muqueuses qui sont des témoins de l'atteinte microvasculaire.



Figure 6: Atteinte cutanée faciale de la sclérodémie systémique

### III. LIMITATION D'OUVERTURE BUCCALE

L'atteinte de l'appareil masticateur touche 70% des patients. La difficulté d'accès à la cavité orale a un impact fonctionnel sur les soins buccodentaires et anesthésique éventuels. On peut évaluer l'évolution de la limitation d'ouverture buccale par la distance inter incisive (autour de 51 mm chez un sujet sain) (2).

Des douleurs temporo-mandibulaires peuvent apparaître. Elles sont associées à différents processus : l'ostéolyse mandibulaire, la résorption des arcades zygomatiques, des condyles et de processus coronoïdes.



Figure 7: Limitation d'ouverture buccale dans la sclérodémie systémique

### IV. SYNDROME SEC BUCCAL

Enfin, la sécheresse buccale est retrouvée chez 70% des patients sclérodermiques. L'étiologie de cette xérostomie peut être l'infiltration lympho-plasmocytaire (faisant partie du Syndrome de Gougerot-Sjögren dans 7 à 14% des cas) ou une fibrose glandulaire. Elle favorise la survenue de caries, de candidose buccale et une atteinte parodontale dont la pathogénie est également ischémique. On évalue son impact sur la qualité de vie des patients par un auto-questionnaire validé spécifique : Xerostomia inventory. Le test au sucre est également utilisé : on chronomètre la durée de fonte d'un carreau de sucre standard posé sur la langue. Cela reflète l'efficacité de la sécrétion salivaire.



Figure 8: Altération buccodentaire de la sclérodémie systémique

Ainsi, on comprend que le handicap facial de ces patients a deux composantes : esthétique et fonctionnelle. L'échelle d'évaluation validée qui permet de mesurer ce handicap s'appelle Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale (MHISS). Il s'agit d'un auto-questionnaire de qualité de vie avec 12 questions sur 48 points, développé sur 3 axes : l'atteinte esthétique, la limitation d'ouverture buccale et la sécheresse buccale.

#### V. ETAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE

La prise en charge de ces patients est complexe. Elle nécessite coordination pluridisciplinaire dans des centres spécialisés. Le traitement général des affections cutanées et musculo-squelettiques peut être physique par de la rééducation ou chimique par des traitements systémiques, généralement immunosuppresseurs permettant de moduler l'évolution de la maladie (Méthotrexate, Mycophénolate Mofétil, Cyclophosphamide, Prednisone). Cependant, un traitement plus localisé est proposé quand il s'agit de répondre à des signes fonctionnels plus précis.

La sclérose cutanée faciale peut être améliorée par de la crème émoliente et les rhagades estompées par du laser CO2 pulsé (3).

Pour l'amélioration de l'ouverture buccale, on peut proposer une kinésithérapie quotidienne par massages et neurostimulation (4-6).

Le traitement chirurgical par commissuro-plastie labiale est rarement proposé. Il peut être associé au port d'éclisse semi-dynamique (7).

Le premier traitement de la sécheresse buccal est préventif. Les patients doivent être sevrés de toute intoxication tabagique et les traitements favorisant le syndrome sec sont à éviter. On pourra prescrire, en plus de soins dentaires réguliers, des sialogogues comme la pilocarpine et des substituts salivaires (8).

## B. PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE

### I. APPORT DU LIPOFILLING

Il est à noter que le rapport de 2017 de la HAS sur la maladie sclérodermique ne mentionne pas la chirurgie plastique dans le traitement de l'atteinte cutanée de la sclérodermie. Pourtant, la greffe adipeuse, ou lipofilling, est un outil majeur dans la prise en charge de la sclérose localisée.

Le tissu adipeux est composé de 40 à 60% d'adipocytes matures, le reste constitue la Fraction Vasculaire Stromale (FVS). Cette dernière est composée de cellules souches dérivées de la lignée adipocytaire, d'éléments figurés du sang (globules rouges, blancs et plaquettes) ainsi qu'un contingent d'autres cellules plus ou moins différenciées (progéniteurs endothéliaux, cellules endothéliales, péricytes, fibroblastes, pré-adipocytes) (9).

L'utilisation du tissu adipeux comme produit de comblement en chirurgie plastique et esthétique a fait l'objet de nombreux travaux de recherches et publications. L'utilisation d'un transplant adipeux autologue est rapportée pour la première fois par Neuber à la fin du 19<sup>e</sup> siècle. Il avait rapporté le cas clinique d'une patiente de 20 ans qui souffrait de séquelles d'ostéite tuberculeuse dans l'enfance avec un défaut infra orbitaire qu'il avait comblé par du tissu adipeux prélevé sur le membre supérieur. Neuber était déjà clairvoyant sur la nécessité d'une vascularisation suffisante pour la survie du greffon. Il rapportait à un congrès de la société allemande de chirurgie : « Selon mon expérience, les particules de gras excédant la taille d'un haricot ou d'une amande ne seront pas intégrés avec succès ». La technique a beaucoup évolué au cours du siècle dernier, après l'invention par Ilouz de la canule de lipoaspiration. De nombreuses solutions techniques ont été imaginées pour diminuer la morbidité du prélèvement, faciliter la préparation et la mise en place de tissu graisseux, et améliorer son efficacité sur le long-terme. L'inconvénient majeur de cette technique réside dans le taux toujours élevé et imprédictible de résorption du tissu adipeux greffé, estimé entre 30 et 80% du volume injecté.

En 1995, Sydney Coleman a développé une technique d'injection de tissu adipeux humain autologue fiable permettant la meilleure survie des adipocytes sur le long-terme (10). Le prélèvement est réalisé par aspiration manuelle douce et atraumatique du tissu adipeux sous-cutané, à l'aide d'une canule d'aspiration mousse. Le tissu adipeux est ensuite centrifugé (3000 tours/minute pendant 3 minutes), afin de différencier plusieurs phases et d'éliminer le sang et les débris cellulaires. Le tissu adipeux ainsi purifié est alors directement réinjecté dans la zone receveuse à l'aide d'une canule de 17 Gauges sous forme de fins filaments de 1 mm de diamètre. Des injections rétro-traçantes dans des tunnels sous-cutanés multiples permettent d'atteindre les différents plans de la zone à traiter.

Les champs d'actions thérapeutiques au niveau de la face sont multiples : malformations congénitales (11), héli atrophie faciale ou maladie de Romberg (12), cicatrices et déformations du cadre osseux post-traumatiques (13), iatrogénie (corticotherapie), lipodystrophie induite par les anti-rétroviraux. Les déformations traitées peuvent être

superficielles ou profondes. Elles peuvent être localisées dans une ou plusieurs régions faciales, ou affecter la moitié ou la totalité du visage.



Figure 9: Etapes de préparation de la micrograisse selon Coleman (de gauche à droite, de haut en bas) : lipoaspiration ; seringue de tissu adipeux non centrifugée ; centrifugeuse ; tissu adipeux centrifugé avec une phase huileuse et une phase hématique ; purification et transfert dans la seringue de réinjection ; seringue et canule de réinjection.

Le lipofilling, par son effet volumateur, permet donc le comblement de dépressions sous-cutanées, de cicatrices déprimées, d'amyotrophies et d'asymétries de la face, et d'améliorer en chirurgie esthétique la prise en charge du vieillissement facial. D'autres études ont montré l'effet trophique et régénérateur de l'injection de tissu adipeux (14). La technique de Sydney Coleman est actuellement la technique de référence (Figure 9). Toutefois, l'équipe du Service de Chirurgie Plastique et Réparatrice de l'Hôpital La Conception à Marseille, a mis au point une technique de micro-injection de tissu adipeux (Figure 10). Les modalités de prélèvement et de réinjection ont été améliorées afin d'obtenir un tissu adipeux plus adaptés au lipofilling facial qui nécessite des canules de plus petit calibre (14 et 21 gauges) (15).



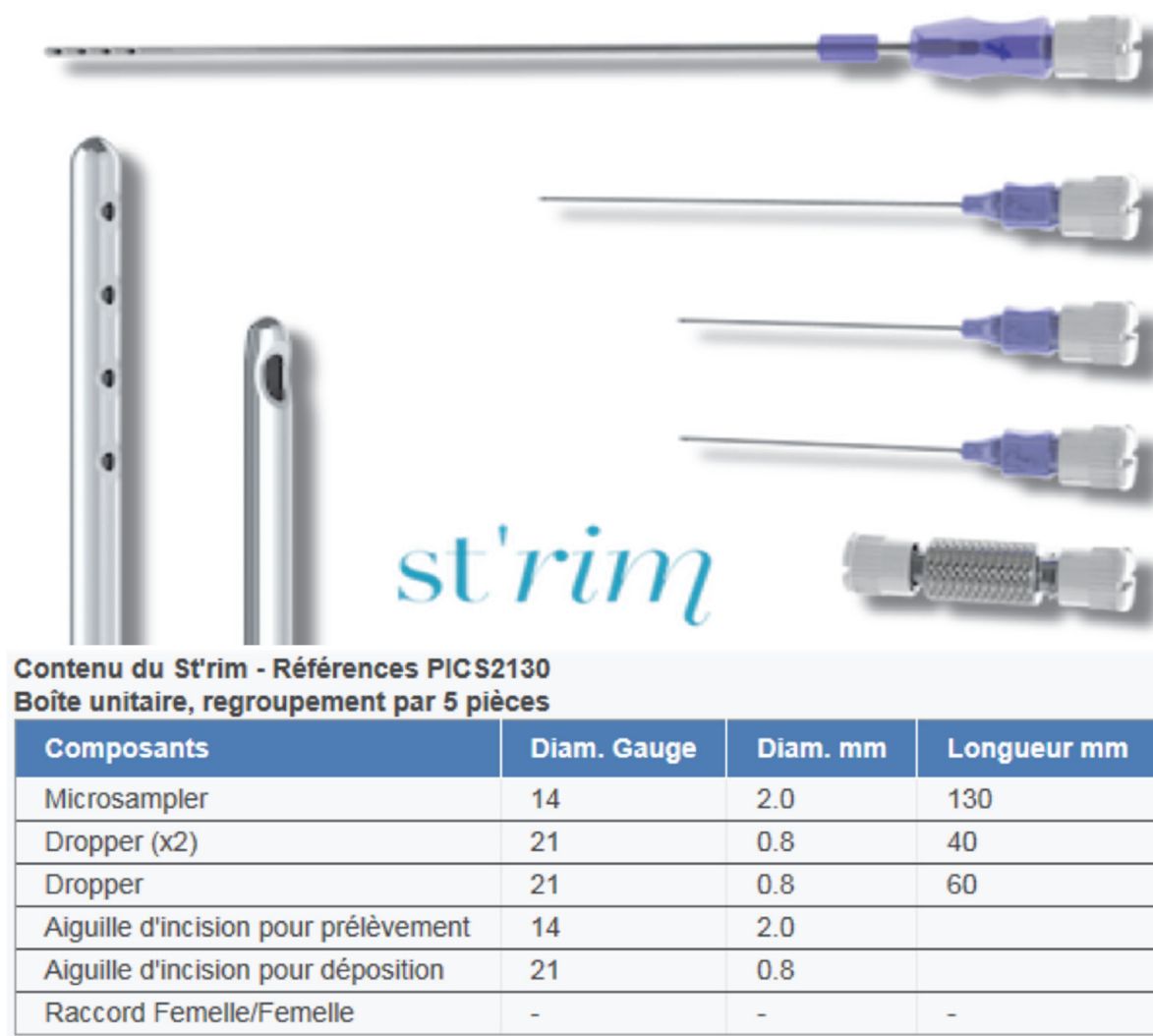


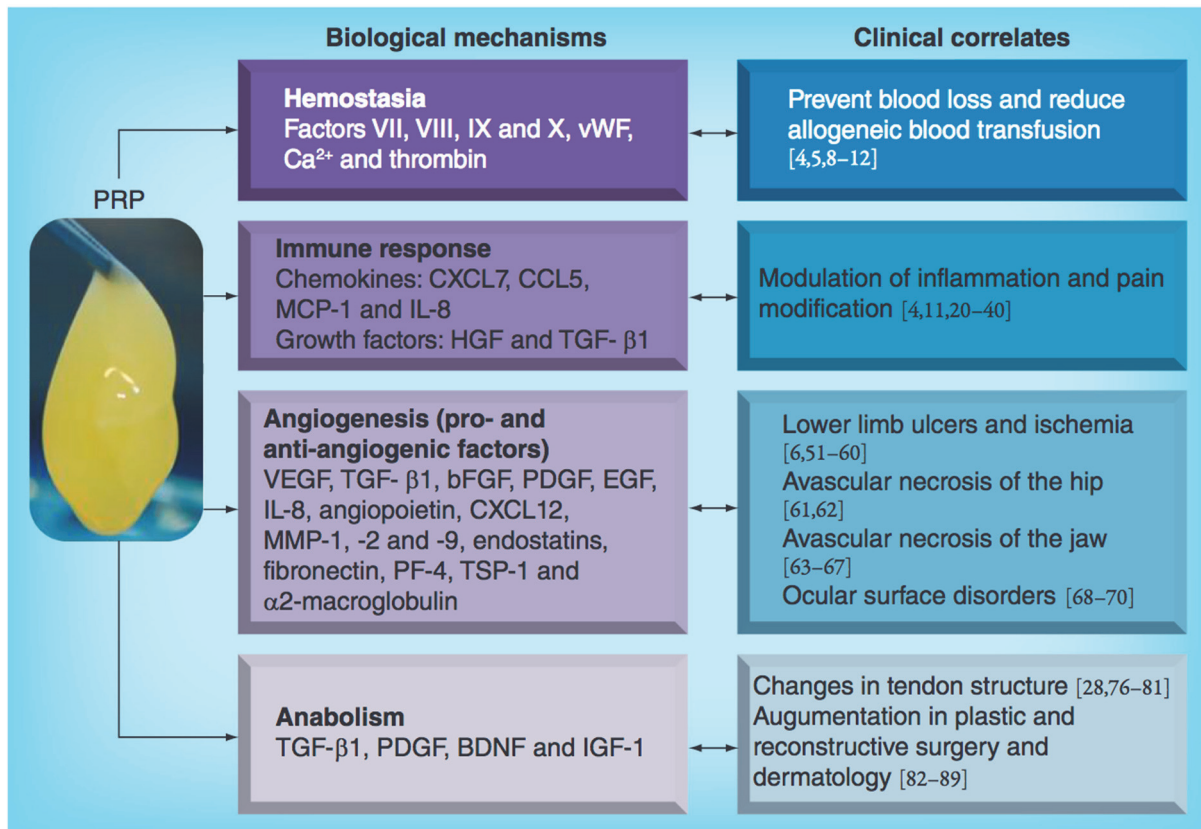
Figure 10: Caractéristiques du kit st'rim® pour le prélèvement de micro-graisse

Le principal problème soulevé par la greffe autologue d'adipocytes concerne son imprédictibilité en termes de viabilité à long terme, notamment sur le maintien du volume. Plusieurs études ont montré que cette survie peut être améliorée par des outils de thérapie cellulaire. (16)

## II. INTERET DU PLASMA RICHE EN PLAQUETTES (PRP)

Le premier champ d'intérêt du PRP vient de l'hématologie (17). Dans les années 1970s, les hématologues ont créé le terme PRP pour décrire un plasma avec un compte plaquettaire supérieur au sang périphérique. Il était utilisé comme produit de transfusion pour traiter les thrombocytopénies. Dix ans plus tard, les chirurgiens maxillo-faciaux s'emparent de la PRF (Platelet Rich Fibrin). La fibrine possède des propriétés adhérentes et hémostatiques tandis que le PRP est considéré comme anti-inflammatoire (18). Par la suite, la médecine du sport l'utilise pour traiter les troubles musculo-squelettiques (19), avant d'être l'apanage de la chirurgie cardiaque, la gynécologie, l'urologie, la chirurgie plastique et l'ophtalmologie (20).

Décrit depuis les années 1990, le plasma riche en plaquettes est connu pour ses propriétés stimulantes sur la cicatrisation de plusieurs types de tissus (peau, tissus mous, ostéo tendineux). Une fois activées, les plaquettes sécrètent des facteurs de croissance en concentration élevée jouant un rôle clé dans la prolifération cellulaire, le chimiotactisme, la différenciation cellulaire et l'angiogénèse. Les facteurs de croissance sont contenus dans les granules alpha et les plus relevant sont cités ci-après: transforming growth factor beta (TGF-B), platelet-derived growth factor (PDGF), insulin growth factor (IGF), fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) (21).



**Figure 1. Links between healing mechanisms and disease conditions.** Clinical studies performed in different medical areas such as orthopedics, plastic and reconstructive surgery, ophthalmology and dermatology reveal the various biological mechanisms modulated by the molecular pool contained in PRP. Demonstrates an overview of healing mechanisms influenced by PRP and the clinical correlates.  
PRP: Platelet-rich plasma.

Figure 11: Les différentes actions in vitro du PRP

L'obtention du PRP est possible au bloc opératoire par centrifugation d'un tube, d'une seringue ou d'une poche contenant du sang total. Cette préparation permet de séparer les plaquettes et le plasma des autres éléments figurés du sang. L'opérateur est alors à même de prélever le produit fini pour une utilisation immédiate. La durée de préparation est inférieure à 15 minutes. Ces arguments expliquent son utilisation en très forte croissance dans les blocs opératoires ces dernières années et notamment en chirurgie reconstructrice.

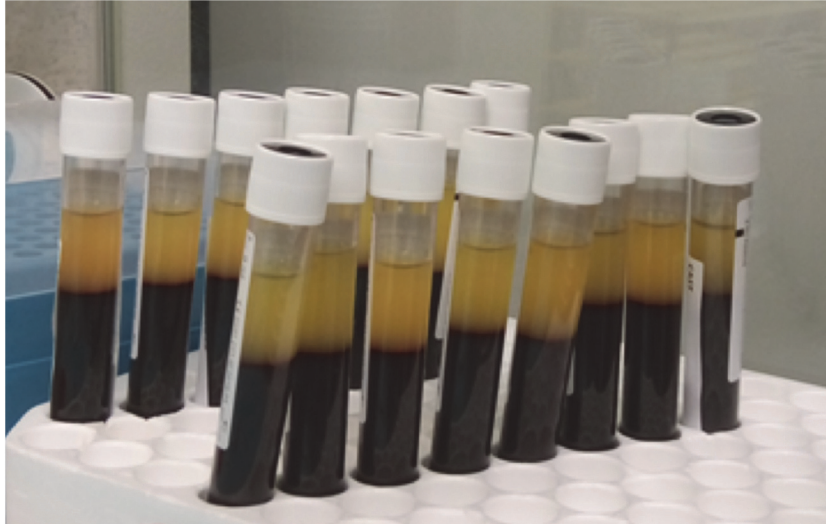


Figure 12: Sang total après centrifugation et préparation du PRP

Cependant, les modalités de préparation du PRP dans la littérature diffèrent très largement. Le travail du Dr Magalon a permis la standardisation de production de PRP au Laboratoire de Culture et Thérapie Cellulaire à l'Hôpital La Conception à Marseille. Ainsi, les caractéristiques du produit sont toujours connues (22).

Le PRP peut être mélangé au tissu adipocytaire, de manière autologue, et pourrait en améliorer l'efficacité à long terme (23). Le rationnel qui sous-tend cette proposition serait que les facteurs de croissance sécrétés par le PRP influenceraient la néovascularisation du greffon, la prolifération et la différenciation des cellules souches présentes dans le tissu adipeux.

Les adipocytes matures ne représentent que 40 à 60 % des cellules du tissu adipeux. Ce tissu contient également la FVS, au sein de laquelle se trouvent des cellules souches dites mésenchymateuses (CSM).

Des études récentes suggèrent que l'adjonction au tissu graisseux de PRP, CSM, ou de FVS peut prolonger la survie du tissu adipeux greffé.

La FVS est un produit disponible quelques heures après la lipoaspiration. Elle est obtenue par digestion enzymatique du tissu adipeux puis centrifugations successives. C'est un produit de thérapie cellulaire hétérogène constitué de cellules souches mésenchymateuses, de cellules endothéliales, de péricytes et de granulocytes.

Chez la souris Nude, une étude comparative établit que les associations FVS - graisse, CSM - graisse, PRP - graisse améliorent de manière significative la survie du greffon dans le temps par rapport à la graisse seule (16). Chez l'homme, Gentile et Cervelli attestent lors d'un essai clinique prospectif que l'adjonction de PRP ou de FVS à du tissu graisseux autologue, permet un meilleur maintien des contours restaurés par lipofilling selon la technique de Coleman sur les cicatrices du visage, avec une différence significative par rapport à la greffe de graisse autologue seule (24). Ils retrouvent des résultats similaires dans la reconstruction mammaire (25). Les auteurs stipulent aussi que l'adjonction de PRP au tissu graisseux favorise la croissance des cellules souches graisseuses, développe de manière précoce la néo-angiogenèse du site receveur et favorise la prise des cellules greffées. Cependant, la dose de

plaquettes nécessaire pour favoriser la prise du greffon n'est jamais appréciée a priori et les dilutions de graisse et PRP recommandées sont différentes en fonction des équipes.

Enfin, l'application en clinique de la FVS et des CSM est soumise à une législation européenne complexe, faisant intervenir des laboratoires de culture et thérapie cellulaire autorisés pour la préparation (26).

Le PRP, dont la préparation peut s'effectuer dans un même temps opératoire avec des dispositifs marqués CE semble être un produit prometteur dans l'amélioration de la prise de greffe dans le cadre du micro-lipofilling facial.

## **C. NOTRE EXPERIENCE PRE-CLINIQUE DU LIPOFILLING ENRICHIS EN PRP**

### **I. MICROGRAISSE + PRP : EVALUATION RHEOLOGIQUE ET DOSAGE PLAQUETTAIRE**

Le comportement des plaquettes dans le milieu adipeux est encore mal compris. La cinétique de relargage de facteurs de croissance, la prolifération cellulaire et la viscosité du mélange en fonction du nombre de plaquettes par unité de volume sont autant de facteurs à prendre en compte. Nous avons réalisé plusieurs études pré-cliniques pour explorer le lien entre concentration plaquettaire et longévité du greffon en qualité et en quantité. Le but était d'étudier l'effet de différents dosages de plaquettes du mélange micro-graisse – PRP, et d'en définir la préparation la plus efficace.

La première étape a consisté en une caractérisation rhéologique des différentes proportions en volume du mélange graisse-PRP (Laboratoire de Pharmacie Galénique, Biopharmacie et Cosmétologie, Université Aix Marseille, Pr Piccerelle).

La deuxième étape était une étude in vivo, sur des souris immunodéprimées, évaluant l'évolution d'un greffon adipeux enrichi en PRP, à différents dosages. L'objectif était d'observer une différence de résorption du tissu adipeux en fonction de 3 doses : zéro, 1 million, 500 millions et 1 milliard de plaquettes par millilitre de mélange injecté. Le volume a été suivi par IRM (Centre de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine, Université Aix Marseille, Pr Bernard) et la qualité tissulaire a été évaluée par analyse histologique et moléculaire (Service d'Anatomie et Cytologie Pathologique, AP-HM, Pr Figarella-Branger).

Les premiers résultats ont montré une structure plus adaptée à l'injection sous cutanée pour les mélanges contenant 70% de graisse et 30% de PRP, et cela indépendamment de la quantité de plaquettes utilisée (Figure 13). Les propriétés rhéologiques de ce mélange sont comparables à celle des produits de comblements du visage commercialisés (27).

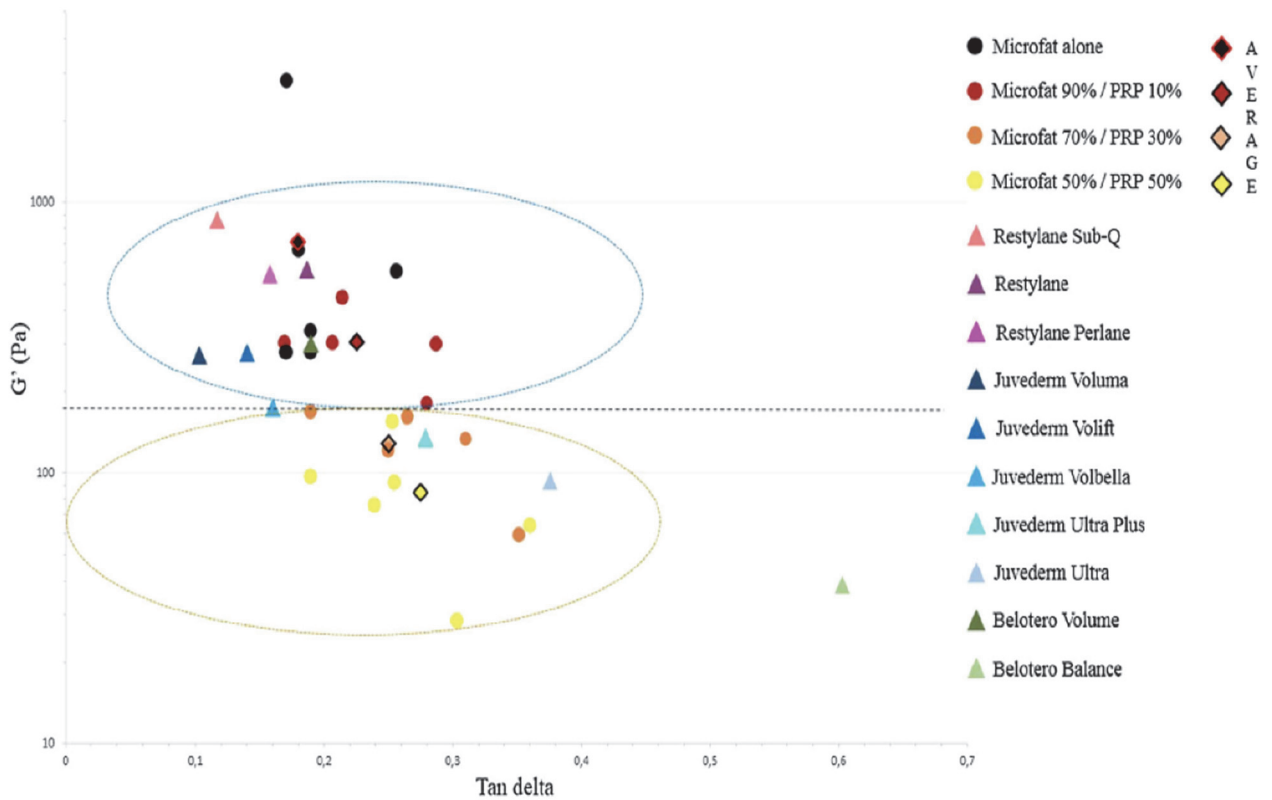


Fig. 1 Logarithmic representation of rheological properties ( $G'$ ,  $\tan \delta$ ) of available hyaluronic acids and microfat/PRP mixtures

Figure 13: Indices de viscosité des différentes proportions de mélange graisse - PRP par rapport aux produits de compléments du marché

Les résultats de l'étude in vivo ont montré qu'une concentration plaquettaire trop élevée du PRP au sein du mélange était délétère. Le suivi IRM du volume des greffons a enregistré une résorption significativement plus importante lorsque la concentration dépassait 500 millions de plaquettes par millilitre de mélange. L'étude histologique a montré une apparition significativement plus fréquente d'inflammation, de fibrose et de nécrose au-delà de ce seuil. Cette étude de dose préclinique nous a permis d'appréhender la concentration plaquettaire nécessaire à une moindre résorption in vivo (Figure 14).

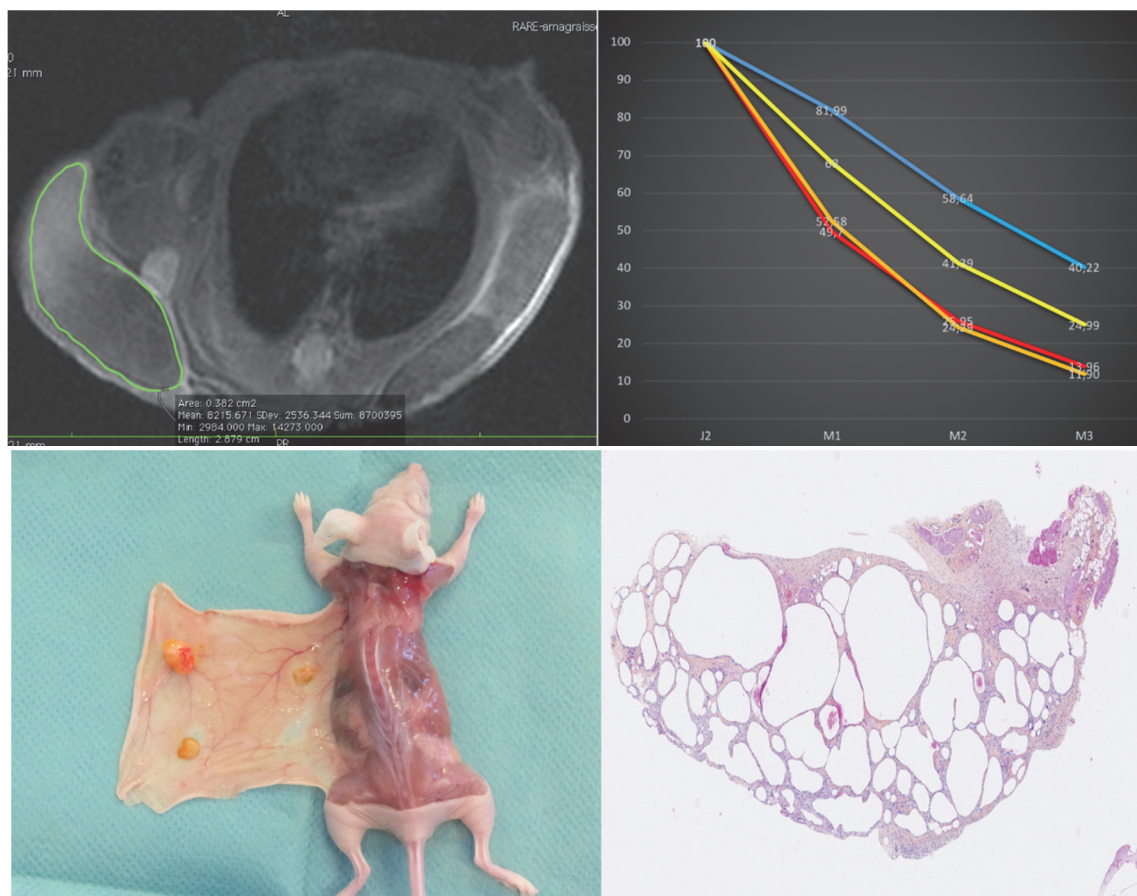


Figure 14: Résultats de notre étude pré-clinique de dosage plaquettaire du lipofilling PRP chez la souris (de gauche à droite, de haut en bas) : mesure du volume du greffon par IRM à J2, M1, M3 ; graphique résumant les résultats de l'étude : les greffons concentrés à 500 millions et plus de plaquettes par millilitre de mélange présentent une résorption significativement plus importante au cours du temps ; dissection des greffons adipeux à M3 ; analyse histologique d'un greffon montrant la nécrose adipeuse centrale.

## II. MODELE MURIN DE SCLEROSE CUTANEE

En collaboration avec le service de Chirurgie Plastique et Réparatrice, et le Laboratoire de Culture et Thérapie Cellulaire à l'Hôpital La Conception à Marseille, le Dr Serratrice a réalisé une étude animale de l'efficacité de différents produits dérivés du tissu adipeux sur la sclérose cutanée (28). Cette dernière était induite par des injections sous-cutanées de Bléomycine chez 72 souris Nude pendant 4 semaines. Les différents traitements ensuite administrés étaient des injections de graisses, de micro-graisse, de FVS, de PRP, de micrograisse enrichie en FVS et de micrograisse enrichie en PRP. Une analyse histologique a été faite 8 semaines après l'injection pour évaluer l'épaisseur de l'épiderme et du derme. Les résultats montraient une réduction significative de la sclérose après traitement par micrograisse enrichie en PRP (Figure 15).

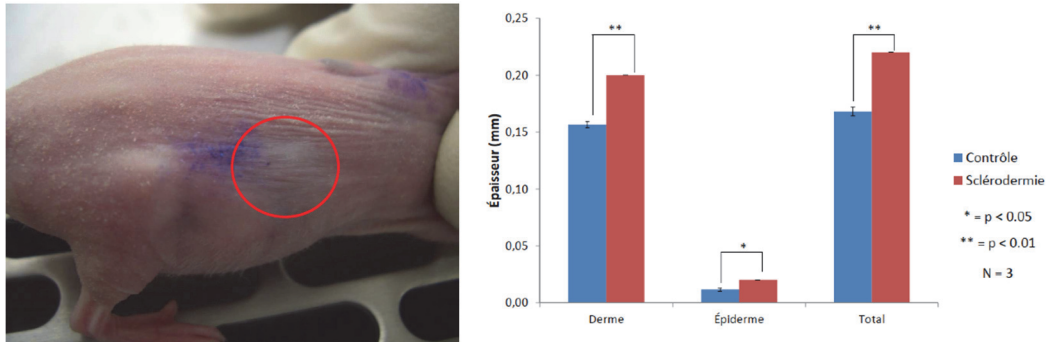


Figure 15: Résultats de notre étude pré-clinique du lipofilling enrichi sur un modèle de sclérodémie animal : épaissement significative du derme après injection de PRP chez la souris sclérodémique

#### D. NOTRE EXPERIENCE CLINIQUE DU TRAITEMENT DE LA SCLEROSE CUTANEE

Ce travail de thèse fait également suite à une première étude réalisée en 2015, en collaboration avec le service de Médecine Interne de l'Hôpital Nord à Marseille. Le Dr Sautereau, avec l'aide du Pr Magalon, a évalué les « effets de la microréinjection de tissu adipeux autologue dans le visage de patients atteints de sclérodémie systémique » (29).

Il s'agissait d'une cohorte de 14 patientes souffrant de handicap facial en lien avec la sclérodémie. L'objectif était de déterminer les effets fonctionnels et esthétiques du microlipofilling au niveau du visage. Le critère d'évaluation principal était l'évolution du score MHISS à 1 mois, 3 mois et 6 mois. Étaient aussi pris en compte : la fibrose cutanée (score de Rodnan au visage et l'ouverture buccale), le syndrome sec (Xerostomia Inventory et test au sucre), les modifications du visage et la qualité de vie.

Les résultats à 6 mois montraient une amélioration significative du score de MHISS de 35%, de l'ouverture buccale de 3,7mm. Le score de Rodnan et le syndrome sec s'amélioraient également. Neuf patientes étaient satisfaites voire très satisfaites de leur intervention.



Figure 16: Résultats cliniques de l'étude SCLEROFACE : aspect esthétique à T0 (gauche) et M6 (droite)

## **E. JUSTIFICATION DE L'ETUDE**

Cette dernière décennie a vu l'expansion rapide du PRP en pratique courante de médecine régénérative. Certains auteurs prêtent des vertus « magiques » à cet « élixir » (30).

Cet emballement médiatique a motivé nos différents projets de recherche. Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun consensus sur les modalités de préparation du lipofilling enrichi en PRP. Avant de le proposer dans un modèle clinique, nous en avons encadré la concentration, le mélange et l'efficacité sur un modèle animal. Le travail du Dr Sautereau, avec l'aide du Pr Magalon, a permis de confirmer l'efficacité du lipofilling seul dans le traitement de la sclérose cutanée faciale. L'étude portait sur une cohorte de 14 patients, nommée SCLEROFACE.

Nous avons donc proposé un modèle clinique de lipofilling enrichi en PRP dans le traitement du handicap facial chez les patients atteints de sclérodémie systémique. Nous avons nommé notre cohorte SCLEROFACE PRP.



## **PATIENTS ET METHODE**

### **A. OBJECTIF DE L'ETUDE**

#### **I. OBJECTIF PRINCIPAL**

L'objectif principal était la recherche d'une amélioration de l'échelle MHISS d'au moins 5 points à 6 mois de l'intervention. Elle est validée dans la sclérodémie systémique (ScS) et son score s'étale de 0 (pas de handicap du visage) à 48 (handicap maximal). MHISS permet d'évaluer trois axes du handicap facial : la LOB, le syndrome sec buccal et les répercussions esthétiques.

#### **II. OBJECTIFS SECONDAIRES**

D'autres critères de jugement complétaient le score MHISS :

- Pour la fibrose cutanée :
  - Le score cutané de RODNAN adapté au visage
  - La mesure d'ouverture buccale
  - L'EVA de qualité de vie pour l'ouverture buccale (de 0 à 100)
- Pour le syndrome sec buccal :
  - Le score de xérostomie : Xerostomia Inventory
  - Le test au sucre standardisé
  - L'EVA de qualité de vie pour le syndrome sec (de 0 à 100)
- Pour les douleurs de l'appareil manducateur :
  - L'EVA (de 0 à 10) pour les douleurs déclenchées par la palpation des muscles masséters et temporaux
  - L'EVA de qualité de vie pour les douleurs de l'appareil manducateur (de 0 à 100)
- Pour l'effet volumateur et esthétique de la procédure :
  - Les photographies standardisées
  - L'évaluation de la satisfaction de résultat par le patient

### **B. SCHEMA DE L'ETUDE**

L'investigation a été menée en collaboration avec le service de Médecine Interne de l'Hôpital Nord à Marseille, le service de Chirurgie Plastique et Réparatrice, et le Laboratoire de Culture et Thérapie Cellulaire à l'Hôpital La Conception à Marseille.

Il s'agissait d'une étude ouverte prospective monocentrique (CHU de La Conception du Marseille, AP-HM), longitudinale intra sujet. Le projet s'est déroulé sur 12 mois.

L'inclusion dans le protocole était proposée aux patients volontaires, atteints de ScS (diffuse ou limitée) souffrant d'un handicap facial.

Le consentement éclairé était recueilli le jour de l'inclusion dans l'étude.

L'évaluation des patients a eu lieu à 7 jours pré-opératoires, 3 mois et 6 mois post-opératoires. La tolérance du traitement et les suites post-opératoires étaient contrôlées à J7 de l'intervention.

## C. POPULATION

### I. EFFECTIF

Sous l'hypothèse d'une amélioration de 5 points du score MHISS et d'une corrélation intra-individu supposée de 33% du critère de jugement principal à la date de fin de suivi, avec un risque alpha de 5% et une puissance de 80%, le nombre de sujet nécessaire est de 13 patients.

### II. CRITERES D'INCLUSION

- Patient de 18 à 80 ans
- Atteint de Sclérodémie systémique diagnostiquée
- Suivi à l'AP-HM
- Score MHISS supérieur ou égal à 20/48
- Un score de Rodnan adapté au visage supérieur ou égal à 1/3
- Une ouverture buccale inférieure à 55mm.
- Patient désireux de bénéficier d'une alternative thérapeutique pour traiter le handicap facial
- Absence de modification thérapeutique pouvant influencer sur le handicap facial dans les 3 mois précédant l'inclusion.

### III. CRITERES DE NON INCLUSION

- Antécédent de chirurgie abdominale délabrante
- Indice de masse corporelle inférieur à 18
- Troubles de la coagulation, anticoagulation ou anti agrégation efficace le jour de l'intervention
- Allergie à la xylocaïne
- Corticothérapie orale supérieure à 20mg/j
- Infection sévère
- Détenus
- Femmes enceintes
- Personnes majeures protégées par la loi (sous tutelle ou curatelle)
- Non affiliée à un régime de sécurité sociale ou sans CMU.

#### IV. RECUEIL DES DONNEES DESCRIPTIVES DE LA POPULATION

Le recueil des données démographiques, antécédents personnels, des facteurs de risques cardiovasculaires, des éventuelles allergies, de l'histoire de la maladie (avec une forme cutanée, sa durée d'évolution, les atteintes viscérales), des marqueurs immunologiques, des traitements en cours ainsi que le calcul du score de gravité de Medsger sont effectuées sur la base du dossier médical (31).

Nous avons recueilli à la première consultation les antécédents, traitements et constantes des patients. Chacun était interrogé sur ses habitudes concernant l'utilisation de crèmes émollientes et la pratique de kinésithérapie du visage.

Le bilan biologique préopératoire était adapté à chaque cas. Cependant certains paramètres pouvant modifier l'aspect du visage étaient recherchés : anémie, carence martiale, carence vitaminique B9-B12, cholestase, insuffisance rénale et dysthyroïdie.

#### D. PROTOCOLE OPERATOIRE

##### I. PREPARATION DU PRP

Le PRP était produit, à partir de 4 tubes contenant 7,5 ml sang total et 1,5 ml de ACD-A (Anticoagulant Citrate Dextrose Acide). La préparation avait lieu au laboratoire de thérapie cellulaire à l'aide d'un kit PROTEAL. Après une centrifugation de 10 minutes à 3200rpm, on obtenait environ 10 ml de PRP.

##### II. PRELEVEMENT ET PREPARATION DU TISSU ADIPEUX AUTOLOGUE

Les interventions étaient réalisées au bloc opératoire sous anesthésie générale, en condition d'asepsie rigoureuse. Les zones de prélèvement pouvaient être :

- La face interne des genoux
- La région abdominale sous voire sus ombilicale
- Les régions péri-trochantériennes

Les points d'entrée de la canule d'infiltration et de prélèvement étaient anesthésiés à l'aide d'une injection à l'aiguille de 30 Gauge de 0,5ml de xylocaïne adrénalinée diluée à 1%. Nous avons infiltré les zones de prélèvement grâce à une canule de 14 Gauge. L'infiltrat contenait 190ml de sérum physiologique mélangés avec 60ml de xylocaïne adrénalinée à 1%. Le prélèvement de tissu adipeux s'effectuait en circuit fermé à l'aide d'un dispositif comprenant :

- Une canule de micro-prélèvement st'RIM (14 Gauge) raccordée, via un robinet à 3 voies avec 2 valves anti-retour, à une seringue Luer-lock de 10ml en aspiration douce.

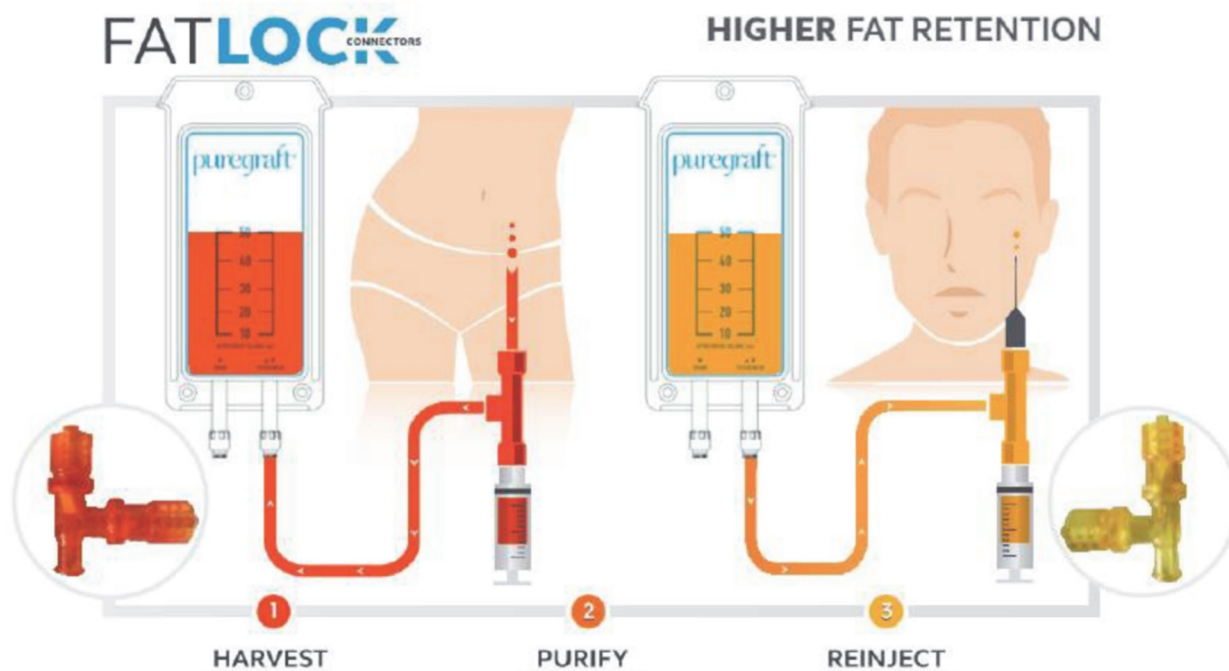


Figure 17: Dispositif médical Puregraft® de prélèvement de tissu adipeux en système clos

- Une poche de filtration Puregraft de 50ml. Ce système stérile est composé d'une poche de recueil du tissu adipeux connecté, via une tubulure, au robinet 3 voies. Elle contient une entrée et une sortie séparées par une double membrane semi-perméable. Le tissu adipeux était rincé 3 fois au Ringer Lactate à l'intérieur de la poche. Cela permettait, sans centrifugation, d'éliminer le liquide d'infiltration, l'excès de lipide et de sang.

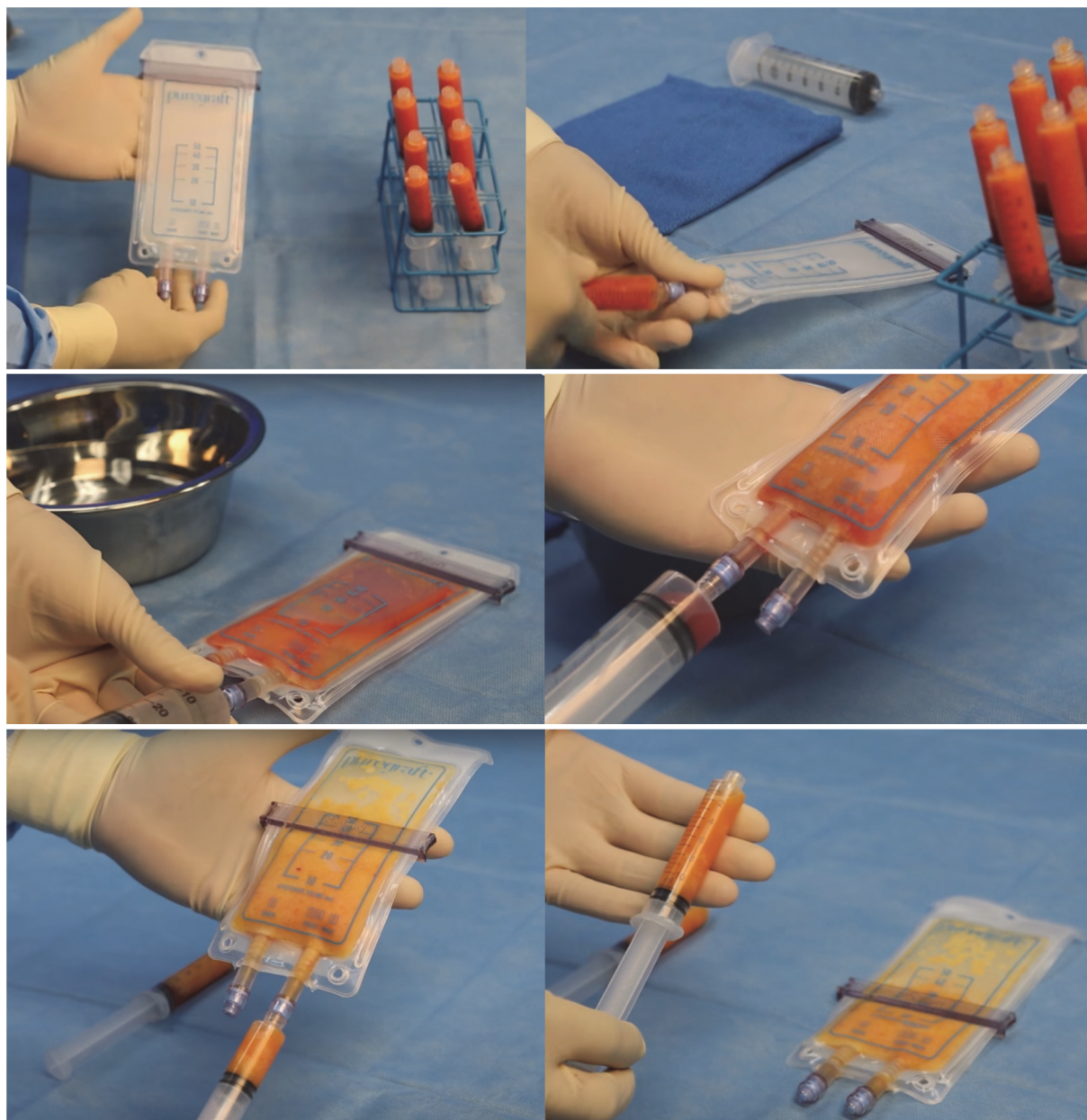


Figure 18: Etapes de filtration du tissu adipeux avec le dispositif médical Puregraft® (de gauche à droite, de bas en haut) : rinçage au sérum physiologique ; récupération des résidus du lavage ; récupération du tissu adipeux filtré ; conditionnement dans la seringue de réinjection.

### III. LIPOFILLING FACIAL ENRICHÉ EN PRP

#### 1. MÉLANGE MICROGRAISSE PRP

Le mélange du tissu adipeux et du PRP était réalisé immédiatement avant l'injection. On préparait dans des seringues de 1ml le PRP, d'un côté, et le tissu adipeux, de l'autre. L'homogénéisation de 0,7ml de tissu adipeux avec 0,3ml de PRP se faisait à l'aide d'un connecteur de seringues Luer-Lock.



Figure 19: Mélange du tissu adipeux et du PRP immédiatement avant l'injection, conditionnés dans des seringues de 1ml

## 2. INJECTION FACIALE

Les points d'entrée pour la réinjection étaient situés :

- En externe de chaque commissure pour atteindre :
  - Les sillons nasogéniens
  - Les triangles d'ombre
  - La lèvre supérieure : blanche, rouge et sous muqueuse
  - La lèvre inférieure : blanche, rouge et sous muqueuse
  - Le menton
  - Les rebords mandibulaires
  - Les joues
  
- Dans les pattes capillaires pour atteindre la zone maxillaire et temporale :
  - Les pommettes
  - Les tempes

On pénétrait l'épiderme et le derme à l'aide d'une aiguille de 21 Gauge. L'injection sous cutanée était faite à la micro-canule mousse st'RIM de même taille. Les quantités injectées étaient adaptées au besoin de chaque patiente.



Figure 20: Point d'entrée péribuccal en externe des commissures



Figure 21: Injection dans les sillons nasogéniens



Figure 22: Injection dans le vermillon



Figure 23: Injection dans les crêtes philtrales



#### IV. SURVEILLANCE

L'acte était réalisé en ambulatoire. Des antalgiques simples suffisaient pour calmer les douleurs post-opératoires. Les patients étaient préalablement informés par la notice de non opposition des effets indésirables classiques liés à la procédure (douleur, œdème, ecchymose, surinfection, retard de cicatrisation, paresthésies et érythème). En cas de complication précoce, le chirurgien investigateur était disponible par téléphone ou dans le service, jusqu'à la première consultation de contrôle à J7.

#### E. OUTILS METHODOLOGIQUES

Une évaluation standardisée était réalisée sur chaque patiente :

- 7 jours avant l'intervention
- À 3 mois post-opératoire
- À 6 mois post-opératoire.

##### I. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : LE SCORE MHISS

Ce score de handicap a été validé dans la ScS par Mouthon et al. (32). Il s'agit d'un auto-questionnaire, côté de 0 à 48. Il permet d'évaluer à partir de 12 questions les trois principaux axes du handicap facial :

- La LOB
- La xérostomie
- Les répercussions esthétiques.

<b>FACTEUR 1 : OUVERTURE BUCCALE</b>	Jamais	Rarement	Régulièrement	Souvent	Toujours
Je suis gênée pour ouvrir la bouche	0	1	2	3	4
Je dois éviter certaines boissons (gazeuses, acides, alcoolisées)	0	1	2	3	4
J'ai des difficultés à mastiquer	0	1	2	3	4
Mon dentiste a des difficultés à effectuer les soins	0	1	2	3	4
L'état de mes dents s'est dégradé	0	1	2	3	4
Mes lèvres et/ou mes joues sont rétractées	0	1	2	3	4

<b>FACTEUR 2 : SYNDROME SEC</b>	Jamais	Rarement	Régulièrement	Souvent	Toujours
Ma bouche est sèche	0	1	2	3	4
Je dois boire souvent	0	1	2	3	4
Je suis obligé(e) de choisir mon alimentation en fonction de ce que je peux manger et non en fonction de ce que j'ai envie de manger	0	1	2	3	4
Je suis gêné(e) pour articuler les mots	0	1	2	3	4

<b>FACTEUR 3 : ASPECTS ESTHETIQUES</b>	Jamais	Rarement	Régulièrement	Souvent	Toujours
L'apparence de mon visage est modifiée	0	1	2	3	4
J'ai une gêne esthétique	0	1	2	3	4

Tableau 2: Score MHISS

## II. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

### 1. EVALUATION DE LA FIBROSE CUTANEE

#### a. SCORE DE RODNAN ADAPTE AU VISAGE

En 1979, Rodnan proposait un score global d'évaluation de la fibrose cutanée dans la ScS sur 51 points en 17 zones du corps. (33)

Nous avons proposé d'appliquer ce score uniquement au visage en 3 zones : maxillaire, labiale supérieure et inférieure. L'échelle est graduée comme suit :

- 0 pour une peau de texture et d'épaisseur normale
- 1 pour une peau épaissie restant plissable
- 2 pour une peau épaissie non plissable
- 3 pour une peau épaissie et figée sur les plans profonds

Nous avons renommé « Score de Rodnan au visage » l'évaluation de la laxité cutanée maxillaire, et « Score de Rodnan péribuccal » l'évaluation de la laxité cutanée labiale supérieure et inférieure.



Figure 24: Score de Rodnan au visage et péribuccal

#### b. MESURE DE L'OUVERTURE ET DE LA LARGEUR BUCCALE

L'ouverture maximale de chaque patient était mesurée avec un pied à coulisse. Chaque extrémité était placée :

- Au bord libre des incisives supérieures et inférieures, pour la mesure de l'ouverture buccale
- Entre les deux commissures, pour la mesure de la largeur buccale

La mesure était répétée 3 fois d'affilée par le même examinateur.



Figure 25: Mesure de l'ouverture et de la largeur buccale

## 2. EVALUATION DU SYNDROME SEC BUCCAL

### a. SCORE XEROSTOMIA INVENTORY

Il s'agit d'un auto-questionnaire à 11 items. Il évalue la sévérité du syndrome sec buccal avec un score total variant de 11 (pas de gêne) à 55 (gêne sévère)(34,35). Le patient était interrogé sur son ressenti des quatre semaines précédentes.

#### **XEROSTOMIA INVENTORY**

Répondez à chacune des questions suivantes par jamais (1 point), presque jamais (2 points), occasionnellement (3 points), souvent (4 points), très souvent (5 points).

Quel est votre ressenti sur les 4 dernières semaines ?

1. Ma bouche est sèche
2. J'ai des difficultés à manger des aliments secs
3. Je me réveille la nuit pour boire
4. J'ai la sensation d'avoir la bouche sèche quand je mange un repas
5. Je bois pour m'aider à avaler la nourriture
6. Je suce des bonbons ou des pastilles contre la toux pour soulager ma sécheresse buccale
7. J'ai des difficultés à avaler certains aliments
8. La peau de mon visage paraît sèche
9. Mes yeux sont secs
10. Mes lèvres sont sèches
11. L'intérieur de mes narines est sec

**TOTAL PATIENT :  /55**

Tableau 3: Score XEROSTOMIA INVENTORY

## b. TEST AU SUCRE STANDARDISE

Malgré un manque de sensibilité, il reste un examen non invasif, facilement reproductible. Un morceau de sucre N°4 était placé sur la langue et maintenu immobile. On chronométrait le temps pour obtenir la fonte complète du sucre.



Figure 26: Test au sucre standardisé

## 3. EVALUATION DES DOULEURS

L'évaluation des douleurs déclenchées par la palpation des muscles masséters et temporaux du visage étaient objectivées par auto-évaluation sur une Échelle Visuelle Analogique de 0 à 10.

### **DOULEUR A LA PALPATION DES MUSCLES MASTICATEURS**

0 (pas de douleur)  10 (extrême)

**Score PATIENT :**    /10

Figure 27: EVA de la douleur à la palpation des muscles masticateurs

## 4. EVALUATION DE L'EFFET VOLUMATEUR ET ESTHETIQUE

### a. DONNEES PHOTOGRAPHIQUES STANDARDS

Les clichés étaient réalisés de manière standardisée :

- L'objectif à 20 cm du visage du patient
- Zoom maximal
- De face et de profil
- Bouche ouverte puis fermée



Figure 28: Données photographiques standardisées

#### b. SATISFACTION DU PATIENT

Elle était recueillie à la visite du 3<sup>ème</sup> mois et était évaluée comme suit : très satisfait / satisfait / peu satisfait / insatisfait.

## 5. EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE

Nous avons proposé au patient d'auto-évaluer, sur une échelle entre 0 (pas de gêne) et 10 (gêne très sévère) certains aspects de sa qualité depuis les 15 jours précédant la consultation.

Trois axes étaient investigués :

- Le retentissement des douleurs au niveau du visage
- Le retentissement du syndrome sec buccal
- Le retentissement de la limitation d'ouverture buccale

### EVA DE QUALITE DE VIE

- Veuillez évaluer sur une échelle de 0 à 10 le **retentissement des douleurs au niveau du visage** depuis 15 jours sur votre qualité de vie.

Pas de gêne										Gêne très sévère	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Score : .....

- Veuillez évaluer sur une échelle de 0 à 10 le **retentissement du syndrome sec buccal** depuis 15 jours sur votre qualité de vie.

Pas de gêne										Gêne très sévère	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Score : .....

- Veuillez évaluer sur une échelle de 0 à 10 le retentissement **de la limitation de votre ouverture buccale** depuis 15 jours sur votre qualité de vie

Pas de gêne										Gêne très sévère	
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Score : .....

Figure 29: EVA de la qualité de vie sur trois axes : Douleur, Syndrome sec et Limitation d'ouverture buccale

## F. TRAITEMENT DES DONNEES ET ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS v9.2 (SAS Institute Inc.). Le seuil de significativité des tests a été fixé à 0,05 en situation bilatérale. Les statistiques descriptives ont été présentées par visite et les tests statistiques utilisés ont été ceux adaptés à la comparaison intra-sujet :

- Pour les variables quantitatives, la variation de la mesure a été testée à l'aide d'un test de Student apparié ou en absence de normalité (normalité testée à partir du test de Shapiro-Wilk) le test non paramétrique de Mann-Whitney a été réalisé.
- Pour les variables qualitatives, le test du Chi<sup>2</sup> a été utilisé si les effectifs théoriques du tableau de contingence étaient supérieurs à 5, sinon un test exact de Fisher a été réalisé.

L'analyse des corrélations à chaque visite entre les variables quantitatives a été déterminée à l'aide du coefficient de corrélation Spearman.

## RESULTATS

### A. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Treize patients ont été inclus après information et remise de la notice de non opposition. Les patients ont été inclus du 1<sup>er</sup> novembre 2017 au 1<sup>er</sup> avril 2018, dans le Service de Chirurgie Plastique et Réparatrice de l'Hôpital La Conception à Marseille. Chaque patient répondait aux critères diagnostiques de la classification de l'ACR/EULAR 2013 et remplissait les critères d'inclusion de l'étude. Seulement 3 patients étaient sous traitement immunosuppresseur : 1 patient sous mono-thérapie de Prednisone, 1 patient sous mono-thérapie d'acide mycophénolique et 1 patient sous bithérapie associant ces deux traitements. Les caractéristiques de la population à l'inclusion sont résumées dans le tableau 4.

CARACTERISTIQUES DE PATIENTS	SCLEROFACE PRP (2018)	SCLEROFACE (2015)	p
<b>EFFECTIF</b>	n=13	n=14	
<b>AGE (années)</b>			
Moyenne (± ET)	53,2 (± 14,3)	54,3 (± 9,6)	0,610
Médiane (Q1-Q3)	58,0 (46,0-63,5)	54,5 (50-60)	
<b>SEXE</b>			
Femme	13	14	
Homme	0	0	
<b>DUREE MOYENNE D'EVOLUTION DE LA MALADIE (années)</b>			
Moyenne (± ET)	12,1 (± 6,4)	9,43 (± 6,69)	0,228
Médiane (Q1-Q3)	9,0 (7,5-18,0)	7,5 (5-11)	
<b>FORME CUTANEE</b>			
Limitée	5	8	
Diffuse	6	6	
Indéterminée	2	0	
<b>INDICE DE MASSE CORPORELLE (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Moyenne (± ET)	22,2 (± 3,9)	22,61 (± 2,41)	0,574
Médiane (Q1-Q3)	22,0 (18,5-26,0)	22,65 (20,66-24,39)	
<b>SCORE MHISS INITIAL</b>			
Moyenne (± ET)	29,5 (± 8,7)	32,6 (± 6,3)	0,318
Médiane (Q1-Q3)	31,0 (22,5-35,0)	33,5 (29-36)	
<b>TABAGISME ACTIF</b>			
Utilisation quotidienne de crème émolliente	11	12	
Kinésithérapie du visage	1	6	
ET : Ecart-type Q1-Q3 : 1 <sup>er</sup> quartile-3 <sup>ème</sup> quartile			

Tableau 4: Caractéristiques des patients SCLEROFACE PRP et SCLEROFACE



## B. DONNEES OPERATOIRES

Toutes les interventions se sont déroulées, en ambulatoire, dans le bloc opératoire du Service de Chirurgie Plastique et Réparatrice du Pr Casanova, à l'Hôpital La Conception à Marseille. Une patiente a été opérée sous anesthésie locale associé à une sédation. Les quantités totales moyennes réinjectées étaient respectivement :

- PRP : 8,1 ml ( $\pm$  1,8 ml)
- Micro graisse : 22,7 ml ( $\pm$  5,7 ml)
- Mélange PRP – micrograisse : 30,8 ml ( $\pm$  8,1ml)

Les posologies moyennes par site sont résumées dans le tableau 5.

SITE	POSOLOGIE MOYENNE (ml)	ECART-TYPE
Tempes*	1,3	$\pm$ 1,8
Pommettes*	5,8	$\pm$ 2,3
Dorsum nasal	0,3	$\pm$ 0,7
Sillons naso-géniens*	3,6	$\pm$ 0,9
Arc de cupidon	0,1	$\pm$ 0,2
Lèvre cutanée supérieure*	4,0	$\pm$ 2,6
Lèvre muqueuse supérieure*	2,3	$\pm$ 1,6
Vermillon*	0,5	$\pm$ 0,9
Philtrum*	0,4	$\pm$ 0,7
Lèvre cutanée inférieure*	4,8	$\pm$ 2,1
Lèvre muqueuse inférieure*	2,4	$\pm$ 1,4
Plis d'amertume*	0,5	$\pm$ 0,9
Joues*	2,8	$\pm$ 2,6
Bajoues*	1,0	$\pm$ 1,9
Menton	1,4	$\pm$ 1,2
<b>TOTAL</b>	<b>30,8</b>	<b><math>\pm</math> 8,1</b>
(* site bilatéral)		

Tableau 5: Posologie moyenne du mélange micro-graisse - PRP par site

Les concentrations plaquettaires par unité de mélange sont résumées dans le tableau 6. La moyenne était de 96,9 millions ( $\pm$  40,9 millions) de plaquettes par millilitre de mélange micro-graisse – PRP. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les quantités de graisse injectées et la différence du score de MHSS entre M6 et T0, avec un coefficient de corrélation de Pearson  $r=0,317$  ( $p=0,410$ ).

Patient	Concentration plaquettaire (.10 <sup>6</sup> Plaquettes / ml de mélange)	Pourcentage de plaquette au sein du PRP
1	61,4	95,34
2	30,0	90,8
3	114,8	59,56
4	100,9	96,89
5	24,0	88,79
6	130,1	97,71
7	121,8	97,51
8	93,9	93,95
9	163,0	96,37
10	127,3	97,68
11	74,3	92,46
12	118,7	97,51
13	99,0	96,97
<b>Moyenne</b>	96,9	92,43
<b>Ecart-type</b>	40,2	10,29
<b>Médiane</b>	100,9	96,37
<b>Q1</b>	74,3	92,46
<b>Q3</b>	121,8	97,51

Tableau 6: Concentrations plaquettares et pureté du PRP pour chaque patient

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les concentrations plaquettares injectées et la différence du score de MHISS entre M6 et T0 (Figure 26), avec un coefficient de corrélation de Pearson  $r = 0,040$  ( $p = 0,135$ ).

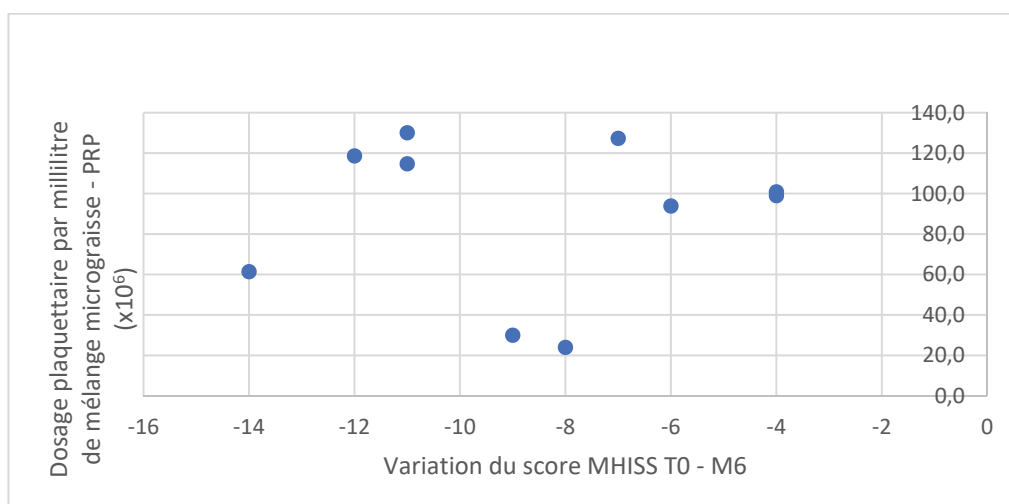


Figure 30: Concentration plaquettaire (ordonnées) en fonction de la différence du score MHISS M6-T0 (abscisses)

### C. DONNEES DU SUIVI

Nous avons eu 1 perdu de vue et 1 sortie d'étude. Cette dernière a bénéficié d'une nouvelle intervention entre M3 et M6 par lipofilling seul devant un résultat insatisfaisant et une évolution rapide de la maladie. La durée de suivi moyen était de 193,5 jours.

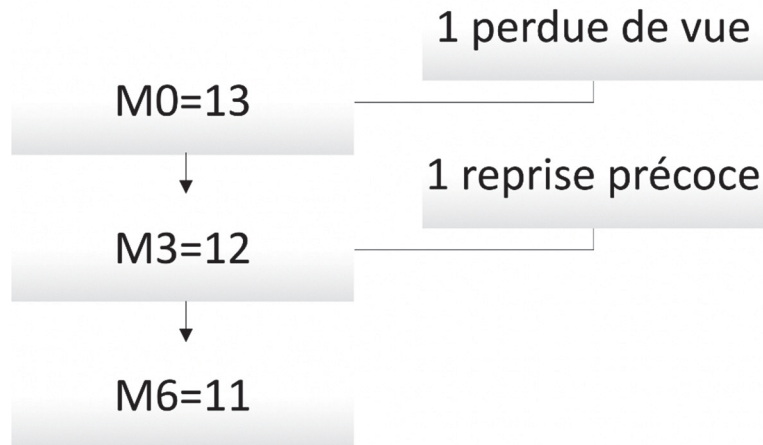


Figure 31: Flow-chart de l'étude

### D. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : SCORE MHISS

Le score MHISS moyen en préopératoire (T0) était de 29,5 points ( $\pm$  8,7). Lors de l'évaluation à 3 mois, on notait une amélioration du score de MHISS 4,8 points ( $p=0,021$ ). A 6 mois, le score moyen était de 22,5 ( $\pm$  7,8) soit une amélioration 6,5 points ( $p=0,016$ ).

Nous nous sommes intéressés à la part relative de chacune des dimensions du score MHISS. Pour la dimension « ouverture buccale » (sur 24 points), on notait une amélioration moyenne de 2,1 points ( $p=0,105$ ) à M3 et une amélioration moyenne significative de 3,4 points ( $p=0,039$ ) à M6. Pour la dimension « syndrome sec » (sur 16 points), nous avons constaté une amélioration moyenne de 0,6 points ( $p=0,279$ ) à M3 qui se maintenait à M6 avec une amélioration de 0,6 points ( $p=0,554$ ). Pour la dimension « aspects esthétiques » (sur 8 points), on constatait une amélioration de 1,5 points ( $p=0,064$ ) à M3 et de 1,4 ( $p=0,089$ ) à M6. Le détail des résultats est reporté dans le tableau 7.

Temps	T0	M3	Variation M3-T0	M6	M6-T0
Valeur	Moyenne (± ET)	Moyenne (± ET)	Moyenne (± ET) p	Moyenne (± ET)	Moyenne (± ET) p
<b>Score MHISS Total (sur 48 points)</b>	29,5 (±8,7)	22,7 (± 10,7)	-4,8 (± 5,0) <b>0,021</b>	22,5 (± 7,8)	-6,5 (± 7,5) <b>0,016</b>
<b>Ouverture buccale (sur 24 points)</b>	14,5 (±3,9)	10,9 (± 5,4)	-2,1 (± 3,2) 0,105	10,3 (± 4,2)	-3,4 (± 4,2) <b>0,039</b>
<b>Syndrome sec (sur 16 points)</b>	8,0 (± 4,3)	7,0 (± 4,7)	-0,6 (± 1,5) 0,279	7,8 (± 4,6)	-0,6 (± 2,7) 0,554
<b>Aspect esthétique (sur 8 points)</b>	5,9 (±2,9)	3,6 (± 3,2)	-1,5 (± 1,9) 0,064	4,0 (± 2,7)	-1,4 (± 2,2) 0,089

ET : Ecart-type  
\* Significativité : Paired T test

Tableau 7: Effets de la réinjection de lipofilling enrichi en PRP sur le score MHISS

Notons qu'en 2015, N. Sautereau dans son étude sur le micro-lipofilling dans le traitement du handicap facial chez une cohorte comparable de 14 patients avait retrouvé également une amélioration du score MHISS. Celui-ci avait été, en moyenne, de 32,6 points ( $\pm 6,3$ ) à T0. Le score MHISS total s'était amélioré significativement de 7,1 points ( $p=0,019$ ) à M3 et de 10,7 points à M6 ( $p<0,0001$ ). La comparaison des scores de MHISS moyens entre les deux études ne montrait pas de différence statistiquement significative, ni M3 ( $p=0.540$ ), ni à M6 ( $p= 0.136$ ).

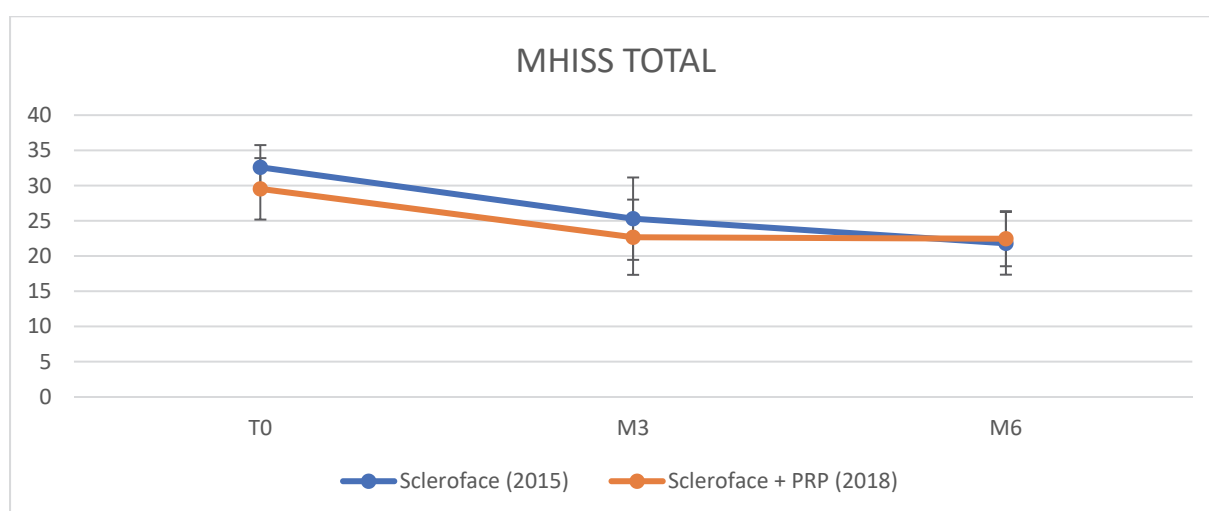


Figure 32: Comparaison de l'évolution du score MHISS total moyen entre SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP

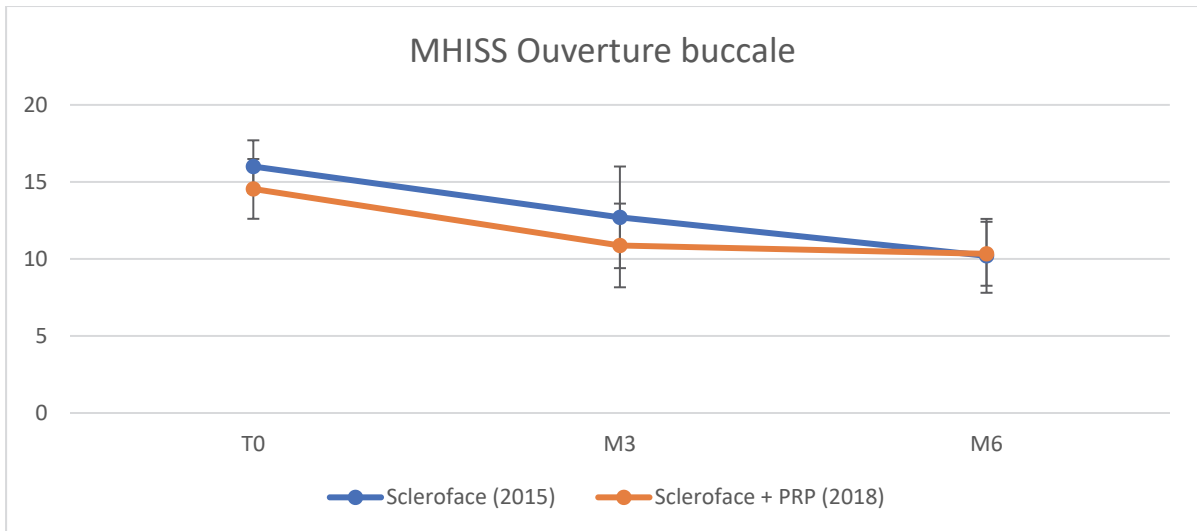


Figure 33: Comparaison de l'évolution du facteur « Ouverture buccale » score MHISS entre SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP

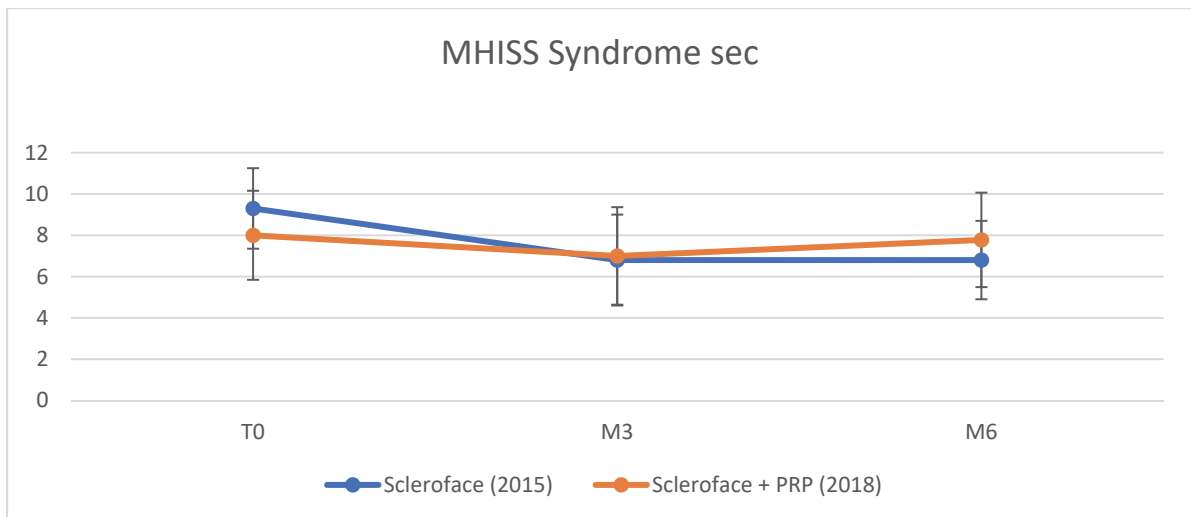


Figure 34: Comparaison de l'évolution du facteur « Syndrome sec » score MHISS entre SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP

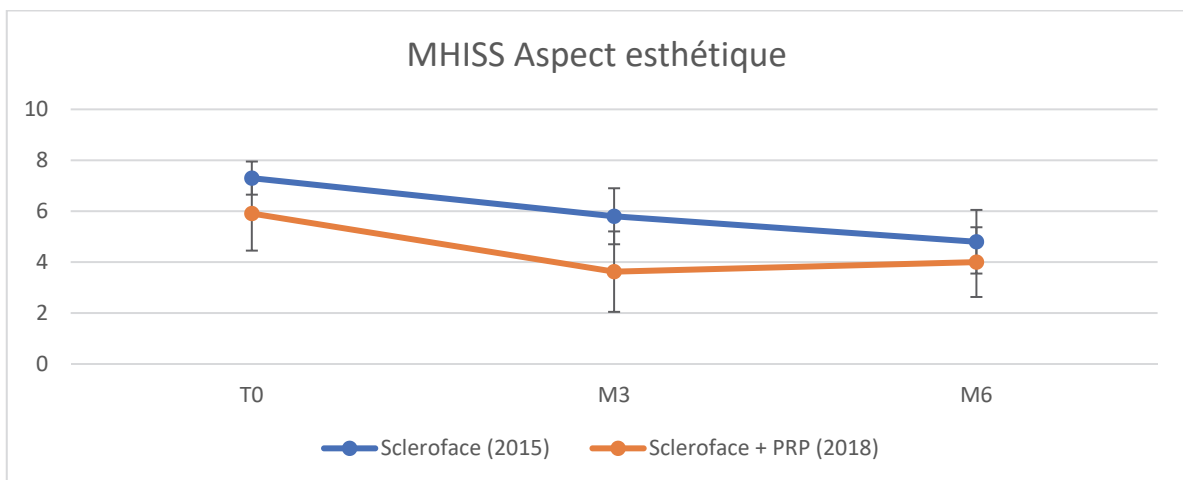


Figure 35: Comparaison de l'évolution du facteur « Aspect esthétique » score MHISS entre SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP

## E. DONNEES DE TOLERANCE

Nous n'avons pas relevé d'incident peropératoire.

Les patientes opérées sous anesthésie générales n'ont pas eu de souvenirs peropératoires. La patiente opérée sous anesthésie locale témoignait de douleur et d'inconfort au cours du geste, d'intensité légère à modérée au cours du prélèvement et modérée au cours de la réinjection.

Les principaux effets secondaires relatifs au traitement ont été principalement liés au prélèvement et à la réinjection :

- Douleur et ecchymoses aux sites de prélèvements (hanche et abdomen) : n=4
- Œdèmes aux sites de réinjection (lèvres et pommettes) : n=5

Nous n'avons relevé aucune complication hémorragique, infectieuse ou nécrotique. Tous les effets secondaires décrits ont été spontanément résolutifs entre la visite de contrôle à J7 et la visite suivante à M3.

## F. OBJECTIFS SECONDAIRES

### I. EVALUATION DE LA FIBROSE CUTANE

#### 1. SCORE CUTANE DE RODNAN ADAPTE AU VISAGE

Le score moyen de Rodnan au visage qui évaluait la laxité cutanée maxillaire à l'inclusion était de 1,6 sur 3 ( $\pm 0,7$ ). Il était significativement aggravé de 0,2 points à M3 ( $p=0,039$ ) mais perdait sa significativité à M6 ( $p=0,226$ ).

Le score moyen de Rodnan péribuccal qui évaluait la laxité cutanée labiale supérieure et inférieure était de 0,9 sur 3 ( $\pm 0,5$ ). Ce score s'aggravait à M3 et s'améliorait à M6, de manière non significative.

Le détail des résultats est reporté dans le tableau 8.

Temps	T0	M3	Variation		M6	M6-T0	
			M3-T0				
Valeur	Moyenne ( $\pm$ ET)	Moyenne ( $\pm$ ET)	Moyenne ( $\pm$ ET)	p	Moyenne ( $\pm$ ET)	Moyenne ( $\pm$ ET)	p
Score de Rodnan au visage (sur 3)	1,6 ( $\pm 0,7$ )	1,9 ( $\pm 0,9$ )	0,2 ( $\pm 1,0$ )	<b>0,039</b>	1,7 ( $\pm 1,2$ )	0,2 ( $\pm 1,3$ )	0,226
Score de Rodnan péribuccal (sur 3)	0,9 ( $\pm 0,5$ )	1,3 ( $\pm 0,7$ )	0,4 ( $\pm 0,5$ )	0,080	0,7 ( $\pm 0,9$ )	-0,2 ( $\pm 0,8$ )	0,447

ET : Ecart-type  
\* Significativité : Paired T test

Tableau 8: Effets de la réinjection de lipofilling enrichi en PRP sur les scores de Rodnan au visage et péribuccal

En 2015, N. Sautereau avait enregistré une amélioration significative de ces scores. Pour rappel, le score de Rodnan au visage était de 1,4 ( $\pm 0,6$ ) à T0 et s'était amélioré de 0,5 points ( $p=0,039$ ) à M3 et de 0,6 points ( $p=0,016$ ) ; le score de Rodnan péribuccal avait été de 1,4 ( $\pm 0,6$ ) à T0 et s'était amélioré de 0,9 points ( $p<0,001$ ) à M3 et 0,8 points ( $p=0,002$ ) à M6. On note une différence significative entre les deux cohortes sur le score de Rodnan péribuccal à M3 ( $p=0,026$ ).

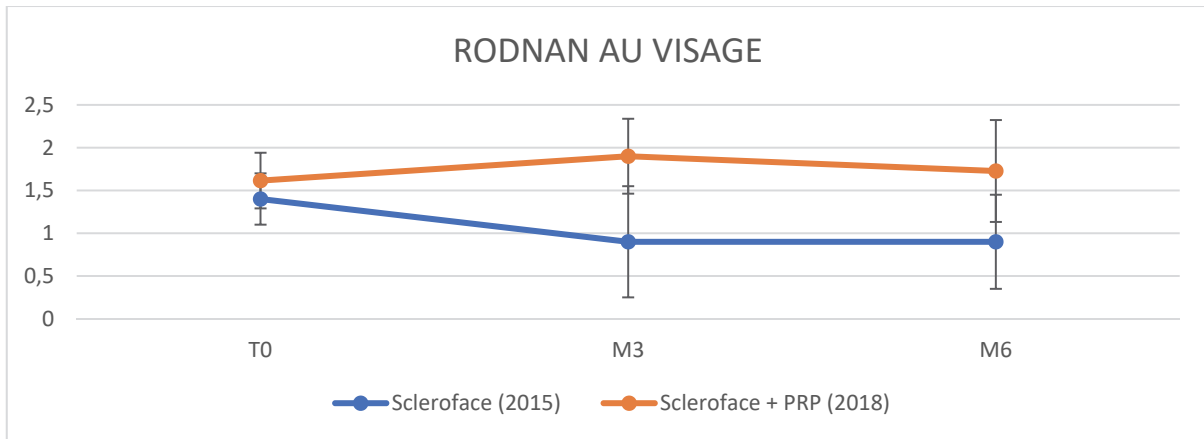


Figure 36: Comparaison de l'évolution du score de Rodnan au visage moyen entre SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP

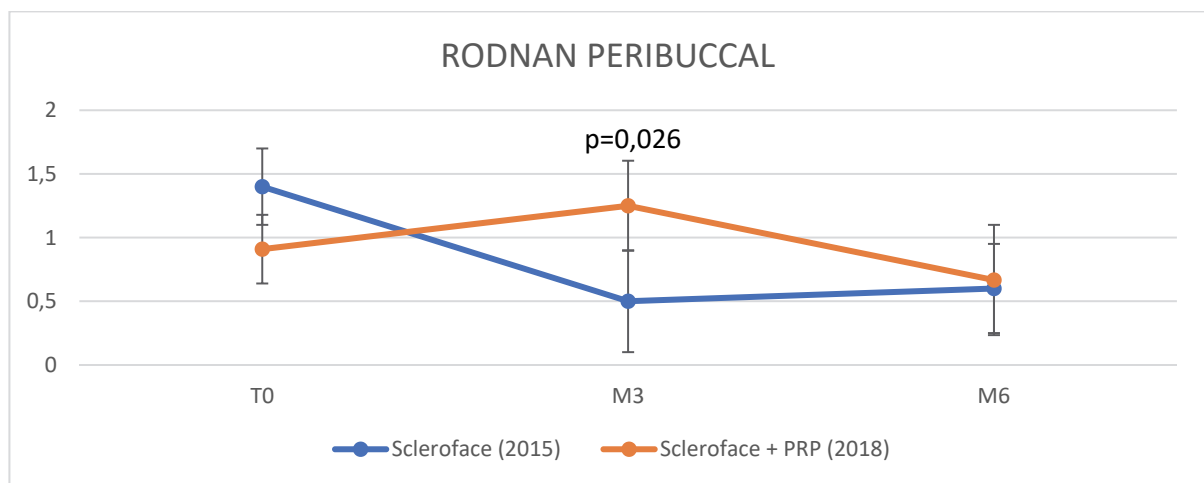


Figure 37: Comparaison de l'évolution du score de Rodnan péri Buccal entre SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP

## 2. MESURE DE L'OUVERTURE ET DE LA LARGEUR BUCCALE

Les mesures d'ouverture et de largeur buccale s'amélioraient au fil du temps, cependant, de manière non significative.

Le détail des résultats est reporté dans le tableau 9.

Temps	T0	M3	Variation	p	M6	M6-T0	p
	Moyenne (± ET)	Moyenne (± ET)	Moyenne (± ET)		M3-T0	Moyenne (± ET)	
<b>Mesure de l'ouverture buccale (mm)</b>	32,5 (±7,2)	30,8 (± 6,6)	0,0 (± 1,9)	1,000	33,5 (± 6,9)	0,6 (± 4,0)	0,608
<b>Mesure de la largeur buccale (mm)</b>	38,2 (±4,5)	38,6 (± 3,7)	1,4 (± 1,8)	0,073	39,3 (± 5,4)	0,3 (± 1,5)	0,631

ET : Ecart-type

\* Significativité : Paired T test

Tableau 9: Effets de la réinjection de lipofilling enrichi en PRP sur l'ouverture et la largeur buccale

En 2015, N. Sautereau retrouvait une amélioration significative à long terme de l'ouverture buccale. A l'inclusion, l'ouverture buccale moyenne avait été mesurée à 26,1mm ( $\pm$  6mm) et s'était significativement amélioré de 3,7mm ( $p=0,004$ ) à M3 et s'était pérennisé à 3,7mm ( $p=0,015$ ) à M6.

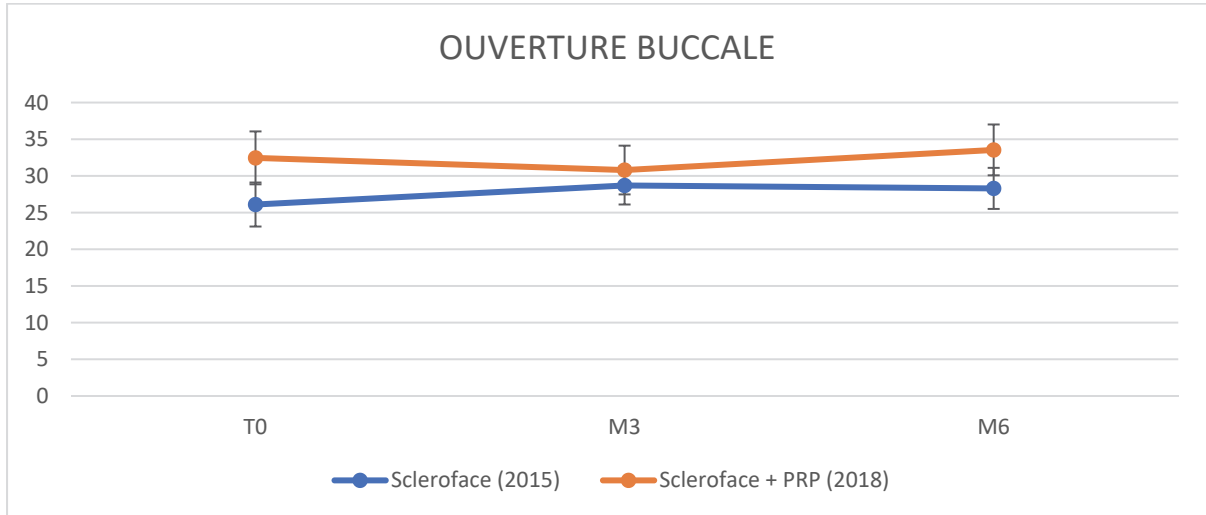


Figure 38: Comparaison de l'évolution de l'ouverture buccale entre SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP



## II. EVALUATION DU SYNDROME SEC BUCCAL

### 1. XEROSTOMIA INVENTORY

Le score de xérostomie moyen s'améliorait au fil du temps, cependant, de manière non significative.

Le détail des résultats est reporté dans le tableau 10.

Temps	T0	M3	Variation M3-T0	M6	M6-T0
<b>Valeur</b>	Moyenne (± ET)	Moyenne (± ET)	Moyenne (± ET)    p	Moyenne (± ET)	Moyenne (± ET)    p
<b>Score XEROSTOMIA INVENTORY (sur 55 points)</b>	34,4 (±9,5)	30,5 (± 11,0)	-3,3    0,107 (± 5,0)	32,2 (± 13,0)	-3,7    0,124 (± 6,4)
<b>ET : Ecart-type</b>					
<b>* Significativité : Paired T test</b>					

Tableau 10: Effets de la réinjection de lipofilling enrichi en PRP sur le score XEROSTOMIA INVENTORY

En 2015, N. Sautereau avait enregistré une amélioration significative de ce score dans sa cohorte de patients. En moyenne de 34,71 points (± 13,48) à l'inclusion, il avait diminué de 5,77 points (p=0,005) à M3 et de 5,17 points (p=0,004) à M6.

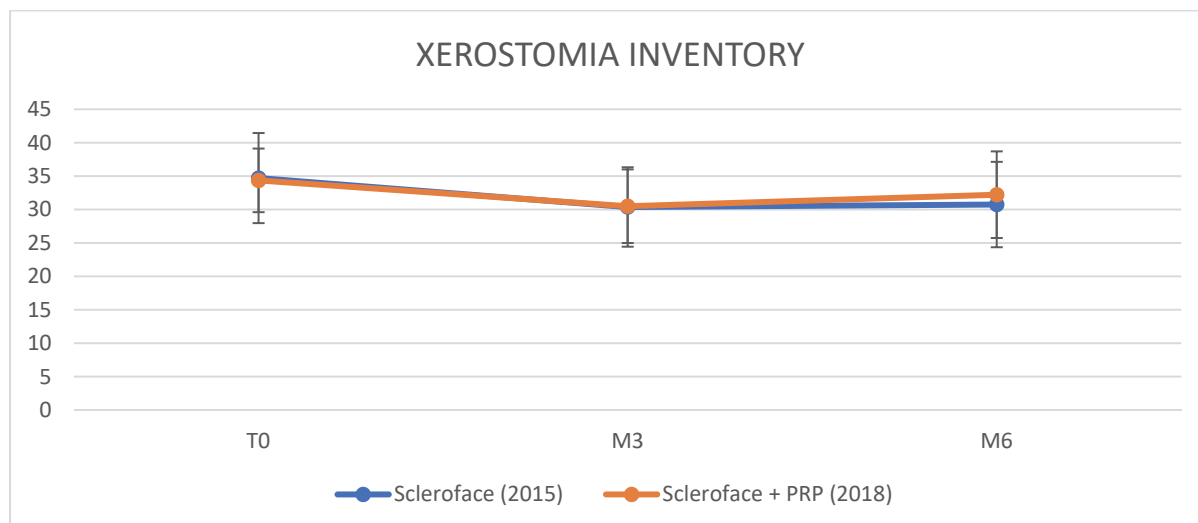


Figure 39: Comparaison de l'évolution du score XEROSTOMIA INVENTORY entre SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP

### 2. TEST AU SUCRE STANDARDISÉ

Le temps moyen du test au sucre s'améliorait au fil du temps, cependant, de manière non significative.

Le détail des résultats est reporté dans le tableau 11.

Temps	T0	M3	Variation M3-T0		M6	M6-T0	
Valeur	Moyenne (± ET)	Moyenne (± ET)	Moyenne (± ET)	p	Moyenne (± ET)	Moyenne (± ET)	p
<b>Test au sucre (secondes)</b>	93,3 (±33,6)	89,6 (± 86,6)	-9,1 (± 66,7)	0,710	111,6 (± 110,1)	-11,1 (± 75,2)	0,709

**ET : Ecart-type**  
\* **Significativité : Paired T test**

Tableau 11: Effets de la réinjection de lipofilling enrichi en PRP sur le test au sucre

En 2015, N. Sautereau avait mesuré une amélioration significative de 82 secondes ( $p=0,002$ ) à M6. Ses résultats avaient montré que l'évolution du score de xerostomie et du test au sucre étaient corrélés avec un coefficient de corrélation de Spearman  $r=0,75$  ( $p=0,002$ ) à M3 et  $r=0,79$  ( $p=0,002$ ) à M6. On note une différence significative à T0 entre les deux cohortes ( $p=0,027$ )

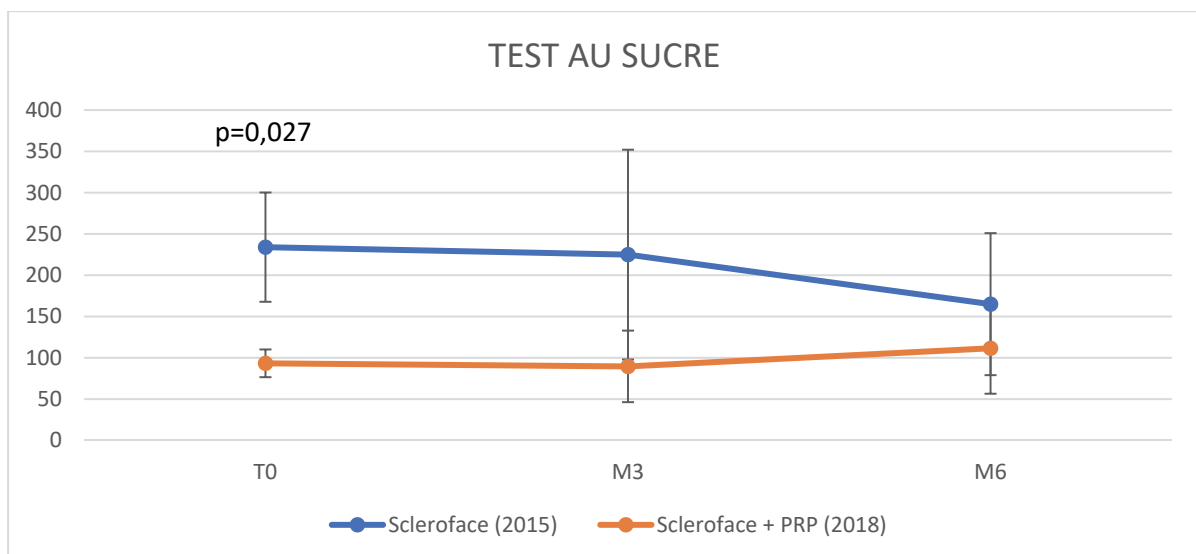


Figure 40: Comparaison de l'évolution du test au sucre entre SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP

### III. EVALUATION DE LA DOULEUR

Les patients ressentaient en moyenne moins de douleurs déclenchées par la palpation des muscles masticateurs.

Le détail des résultats est reporté dans le tableau 12.

Temps	T0	M3	Variation M3-T0	M6	M6-T0		
<b>Valeur</b>	Moyenne (± ET)	Moyenne (± ET)	Moyenne (± ET)	p	Moyenne (± ET)	Moyenne (± ET)	p
<b>EVA Douleur à la palpation des muscles masticateurs (sur 10)</b>	1,1 (±1,6)	0,5 (± 1,4)	-0,9 (± 2,1)	0,277	0,9 (± 1,7)	-0,4 (± 2,2)	0,559
<b>ET : Ecart-type</b>							
<b>* Significativité : Paired T test</b>							

Tableau 12: Effets de la réinjection de lipofilling enrichi en PRP sur l'EVA Douleur à la palpation des muscles masticateurs

Dans l'étude de N. Sautereau, les patients du Pr Magalon avaient présenté un score moyen de 1,8 (± 2,1) sur 10 à T0. Ils s'étaient sentis améliorés dans le temps, avec un score significativement abaissé de 1,7 points (p=0,025) à M3 et de 2,1 points (p=0,006) à M6.

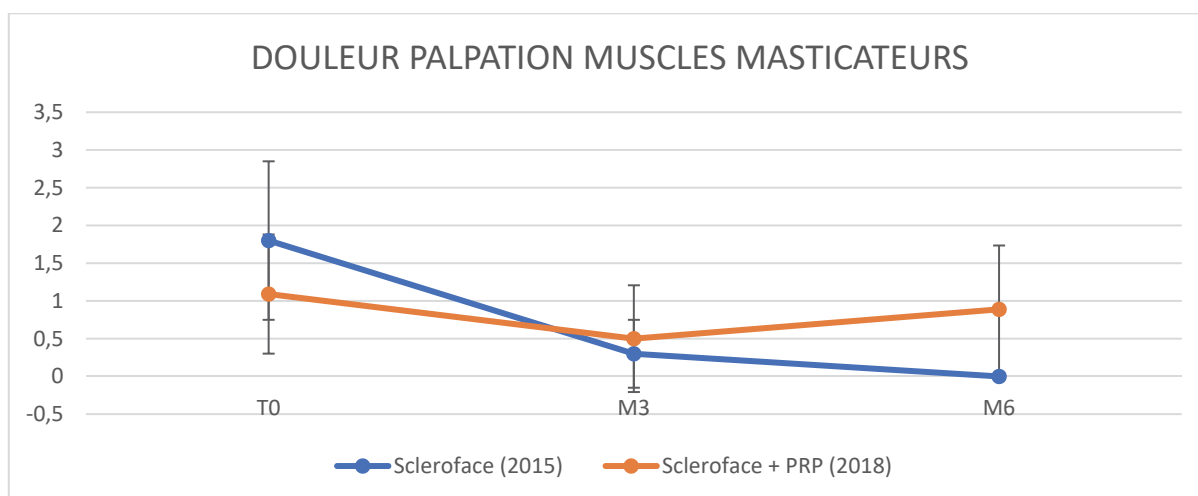


Figure 41: Comparaison de l'évolution de l'EVA Douleur à la palpation des muscles masticateurs entre SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP

#### IV. EVALUATION DE L'EFFET VOLUMATEUR ET ESTHETIQUE

##### 1. DONNEES PHOTOGRAPHIQUES STANDARDS

Les données photographiques ont été analysées par l'investigateur. Elles ont montré une amélioration sensible de la qualité cutanée, une diminution des rhagades péribuccales. Le volume des lèvres était assez peu modifié, cependant celui des pommettes semblait nettement amélioré. L'amélioration de l'ouverture buccale semble satisfaisante bien que subjective (Figure 38).



Figure 42: Résultats de l'analyse des données photographiques (à gauche : T0 ; à droite : M6 ; en haut : effacement partiel des rhagades péribuccales ; en bas : amélioration de l'ouverture buccale)

##### 2. SATISFACTION DU PATIENT

Sur les 11 patients interrogés à M6 : 1 était insatisfait, 1 était peu satisfait, 5 étaient satisfaits et 4 étaient très satisfaits. Ils n'avaient pas changé d'avis entre M3 et M6.

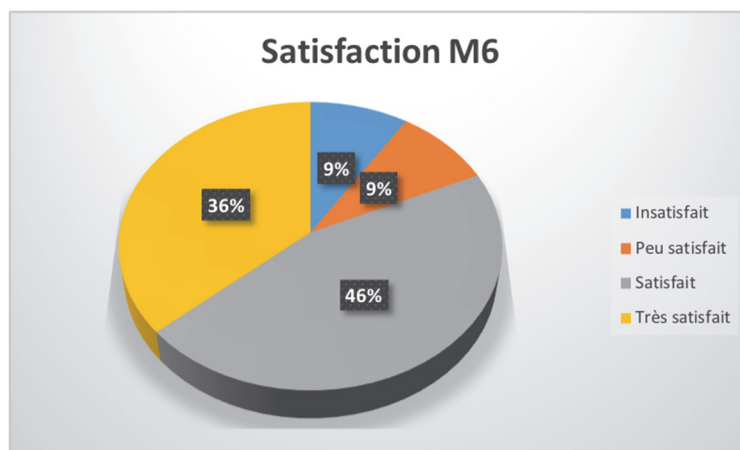


Figure 43: Satisfaction générale des patients à M6

## V. EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE

L'auto-évaluation de la qualité de vie portait sur trois axes : la douleur, le syndrome sec et la limitation d'ouverture buccale. Le retentissement sur la qualité de vie était péjoratif à long terme concernant la douleur et le syndrome sec, sans qu'il n'y ait toutefois de différence significative. Les patients ont noté une amélioration de 2,1 points ( $p=0,003$ ) qui perdait sa significativité à M6 (Tableau 13).

Temps	T0	M3	Variation M3-T0		M6	M6-T0	
Valeur	Moyenne ( $\pm$ ET)	Moyenne ( $\pm$ ET)	Moyenne ( $\pm$ ET)	p	Moyenne ( $\pm$ ET)	Moyenne ( $\pm$ ET)	p
EVA de qualité de vie « Douleur » (sur 10)	2,5 ( $\pm$ 2,7)	1,8 ( $\pm$ 1,6)	-0,6 ( $\pm$ 1,7)	0,329	3,0 ( $\pm$ 3,3)	0,4 ( $\pm$ 3,9)	0,740
EVA de qualité de vie « Syndrome sec » (sur 10)	3,7 ( $\pm$ 2,8)	3,8 ( $\pm$ 3,0)	0,5 ( $\pm$ 1,9)	0,470	4,3 ( $\pm$ 3,5)	0,8 ( $\pm$ 2,6)	0,402
EVA de qualité de vie « Limitation d'ouverture buccale » (sur 10)	5,2 ( $\pm$ 3,0)	2,9 ( $\pm$ 2,9)	-2,1 ( $\pm$ 1,4)	<b>0,003</b>	4,1 ( $\pm$ 2,5)	-0,9 ( $\pm$ 3,1)	0,409
ET : Ecart-type							
* Significativité : Paired T test							

Tableau 13: Effets de la réinjection de lipofilling enrichi en PRP sur l'EVA de qualité de vie sur les trois axes : « Douleur », « Syndrome sec » et « Limitation d'ouverture buccale »

Enfin, les patients de la cohorte du Pr Magalon en 2015, s'étaient, en moyenne, sentis significativement améliorés par le lipofilling facial seul concernant leur douleur, leur syndrome sec et leur ouverture buccale. L'auto-évaluation de la qualité de vie sur le critère :

- « Douleur » avait été enregistré à 35,0/100 ( $\pm$  27,3) à l'inclusion et s'était améliorée de 6,5 points ( $p=0,447$ ) à M3 et 25,6 points ( $p=0,007$ ) à M6.
- « Syndrome sec » avait été enregistré à 53,0/100 ( $\pm$  38,7) à l'inclusion et s'était améliorée de 24,7 points ( $p=0,001$ ) à M3 et 22,2 points ( $p=0,006$ ) à M6.
- « Limitation d'ouverture buccale » avait été enregistré à 83,1/100 ( $\pm$  13,7) à l'inclusion et s'était améliorée de 29,0 points ( $p<0,0001$ ) à M3 et 42,8 points ( $p<0,0001$ ) à M6. On note une différence significative à T0 entre les deux cohortes sur cet axe ( $p=0,004$ ).

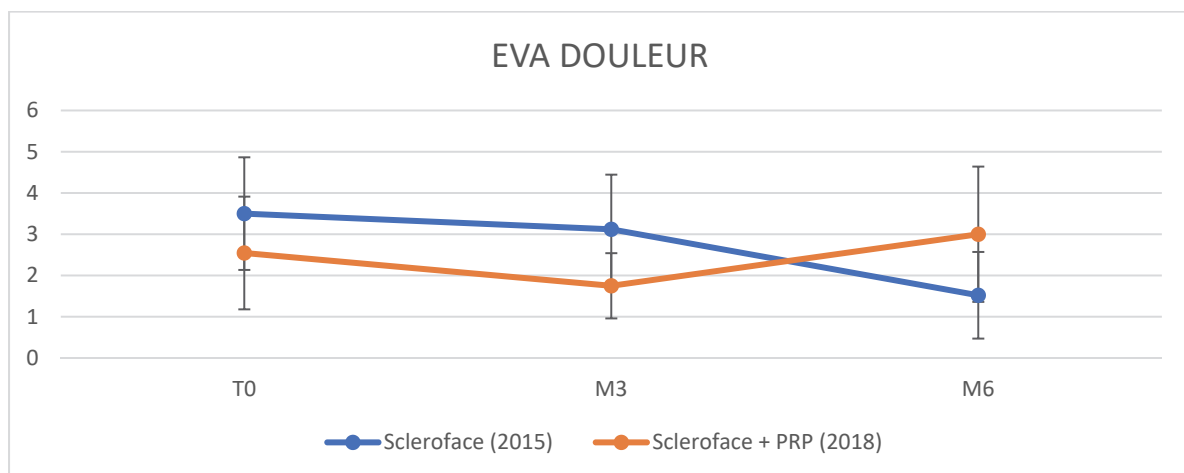


Figure 44: Comparaison de l'évolution de l'EVA de qualité de vie concernant la douleur entre SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP

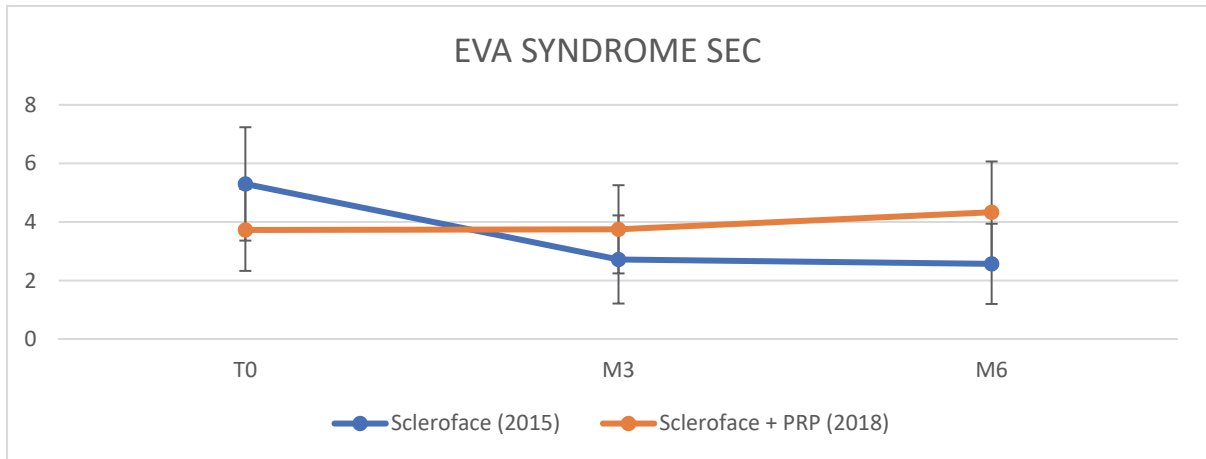


Figure 45: Comparaison de l'évolution de l'EVA de qualité de vie concernant le syndrome sec entre SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP

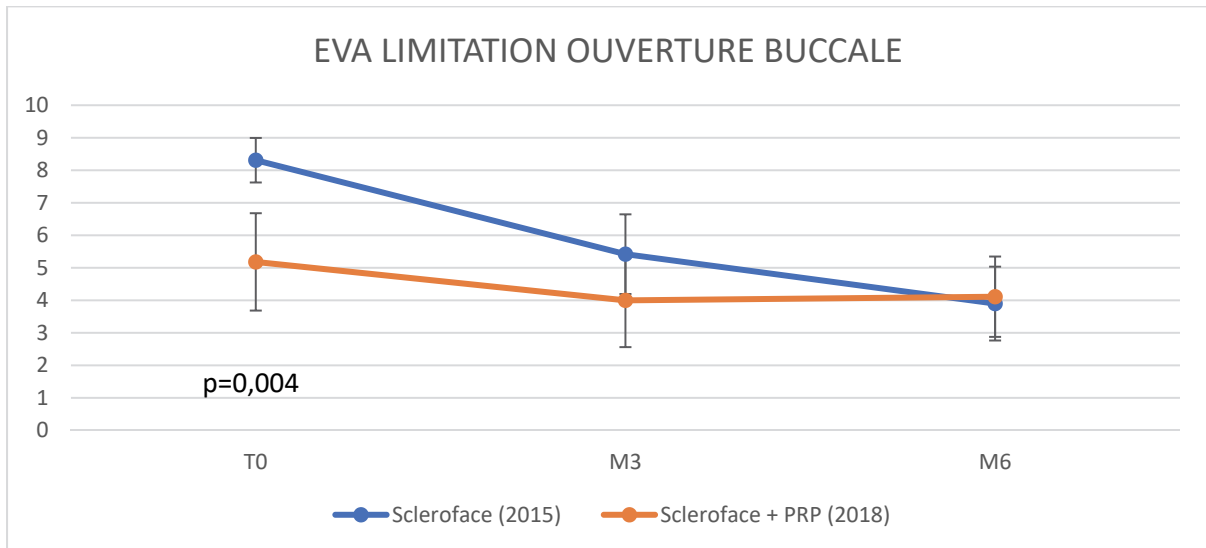


Figure 46: Comparaison de l'évolution de l'EVA de qualité de vie concernant la limitation d'ouverture buccale entre SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP

## DISCUSSION

### A. SCLEROFACE PRP

Notre étude a évalué la tolérance et les effets de la microréinjection autologue de tissu adipeux enrichi en PRP dans le visage de patients atteints de sclérodémie. Nous avons tenté d'apporter une amélioration au traitement le plus reconnu dans le handicap facial de cette pathologie : le lipofilling.

#### I. LES LIMITES DE LA PROCEDURE

Une difficulté rencontrée lors de l'investigation a été le prélèvement de sang total. Les patients étaient prélevés sur une veine périphérique dans le service de chirurgie ambulatoire le matin de l'intervention par un infirmier. Une aseptie rigoureuse en 4 temps bétadinés a été réalisée avant chaque prise de sang. Le tube était ensuite acheminé au laboratoire pour la préparation du PRP. Cependant, l'abord veineux des patients atteints de sclérodémie est pauvre et difficile d'accès. Trois patients ont dû être prélevés au bloc opératoire sur un abord veineux central par un anesthésiste sous contrôle échographique. Toutefois, nous n'avons enregistré aucun effet indésirable grave. Les effets secondaires étaient ceux attendus lors d'un lipofilling facial, et étaient spontanément résolutifs. Il s'agit d'une technique sûre et facilement reproductible.

Les réservoirs adipeux des patients sclérodémiques sont très souvent pauvre en lobules et difficiles à prélever. Les sites ont été soigneusement choisis en pré opératoire avec les patients. Les quantités prélevées sont globalement moins importantes que chez les patients non sclérodémiques. L'utilisation d'un système clos pour la lipoaspiration, comme le procédé Puregraft® utilisé, nous a permis de limiter les pertes per opératoires.

Les zones de réinjection sont également scléreuses. L'anesthésie générale autorisait un geste plus fluide en l'absence de contraction réflexe de la part des patients.

#### II. AMELIORATION STATISTIQUEMENT ET CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE

Le protocole que nous avons proposé aux patients est un traitement symptomatique du handicap facial. A ce titre, le critère de jugement principal de l'étude est une échelle d'auto-évaluation. Ce score est développé à partir de la perception qu'a le patient de son état de santé. Les résultats obtenus sont très encourageants. L'objectif principal de l'étude a été atteint : nous avons retrouvé une amélioration statistiquement significative du score MHISS à 6 mois de l'intervention.

Il est important de noter que la significativité statistique peut ne pas être associée à un résultat cliniquement pertinent. Cependant, il existe un faisceau d'arguments nous permettant de conclure à une amélioration clinique. Tout d'abord, 82% des patients satisfaits, voire, très

satisfaits du résultat obtenu. Ensuite, pour définir la relevance clinique du résultat statistique du MHISS, Nguyen et al. ont estimé les seuils de différence minimale cliniquement pertinente (MCID: Minimal Clinically Important Difference) de plusieurs scores à l'issue d'une étude prospective longitudinale de 49 patients. L'étude conclue à un seuil de MCID pour le score de MHISS égal à 6,0. Ce seuil de pertinence clinique a été atteint dans notre étude, puisque le score MHISS à M6 est amélioré de 6,5 points ( $p=0,016$ ) (36).

Daste et al. concluaient à un seuil de MCID pour l'EVA à la douleur de 6,7/100 au cours d'une analyse secondaire d'un essai contrôlé randomisé de 220 patients souffrant de sclérodémie systémique. Cet objectif secondaire n'a pas montré de différence statistiquement significative et la différence à M6 était insuffisante pour dépasser ce seuil (37).

Nous n'avons pas trouvé d'amélioration significative des mesures objectives d'ouverture buccale, malgré une amélioration du MHISS. Cependant, lors de la validation de ce score Mouthon et al. (14) avait précisé l'absence de corrélation entre le MHISS et les mesures d'ouverture buccale. Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la quantité de graisse injectée et le critère de jugement principal. Cette constatation présuppose d'un meilleur effet trophique plutôt que volumateur du lipofilling dans cette indication.

Nous avons enregistré une amélioration significative du score de Rodnan au visage à M6 alors que les effets sur le score péri-buccal étaient moindres. Cela s'expliquerait par un effet zone : la mobilité de la région péri-buccale par rapport à la région maxillaire contraindrait les cellules injectées et altérerait la prise du greffon en post-opératoire précoce. En effet avant le démarrage de la néoangiogénèse, les cellules greffées ne peuvent survivre que par inhibition plasmotique à 150 microns d'un vaisseaux sanguin (limite de diffusion intra-tissulaire de l'oxygène et des nutriments) (38).

Nous n'avons pas trouvé d'amélioration du syndrome sec au travers des différents scores et test. Dans le protocole SCLEROFACE, N Sautereau retrouvait une amélioration significative conjointe du test au sucre, du Xerostomia Inventory et de l'EVA sur le syndrome sec. L'explication apportée l'action anti-fibrosante du lipofilling associée à une amélioration de la vascularisation. Était aussi évoqué une action anti-inflammatoire sur l'infiltrat lymphocytaire des glandes salivaires. Des essais randomisés ont observé une amélioration du syndrome sec oculaire par injection de PRP seul dans les glandes lacrymales. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude portant sur le traitement de la xérostomie par injection de PRP (39).



## B. SCLEROFACE VERSUS SCLEROFACE PRP

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'impact avant-après, sur la qualité de vie, du lipofilling facial enrichie en PRP dans la pathologie sclérodermique. Nous avons mené une étude prospective longitudinale. Cependant, pour évaluer l'efficacité d'un traitement en recherche clinique, cette méthodologie reste insuffisante. Le traitement testé doit être comparé à un placebo ou un gold standard sur deux groupes parallèles randomisés comparables.

Le protocole SCLEROFACE en 2015 avait montré également une amélioration statistiquement et cliniquement significative du handicap facial après lipofilling chez les patients atteints de sclérodermie systémique. Il était intéressant de pouvoir comparer les résultats d'une étude comme celle du Dr Sautereau, avec l'aide du Pr Magalon, à un protocole de lipofilling enrichi en PRP dans la même indication. Nous avons voulu nous placer dans les mêmes conditions. Les critères d'inclusions, la procédure opératoire et de suivi que nous avons choisis ont été calqués sur ceux de SCLEROFACE. Les caractéristiques des populations des deux études sont comparables (cf. tableau 4).

Trois observations notables entre les protocoles de SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP sont à relever. Premièrement, les patients étaient quasiment tous opérés sous anesthésie générale pour améliorer la tolérance du traitement dans SCLEROFACE PRP, alors que les interventions de SCLEROFACE avaient été réalisées sous anesthésie locale. L'inconvénient majeur de l'anesthésie générale est la position de la sonde d'intubation. Intrabuccale ou intranasale, elle peut constituer une gêne, non pas dans l'injection, mais dans la lecture des volumes injectés. Deuxièmement, le volume de graisse injectée. Le modèle expérimental de lipofilling enrichi en PRP que nous avons mené chez la souris a montré que le volume du PRP injecté dans le mélange disparaît entièrement dès J2. Il s'agit de 30% du volume total injecté. Nous avons conclu que le volume de PRP mélangé doit être alors ajouté au volume de graisse que l'on souhaite injecter. La quantité totale moyenne de graisse injectée dans SCLEROFACE est de 16,3ml ( $\pm$  4,7ml). Ce volume était de 22,7ml ( $\pm$  5,7ml) dans SCLEROFACE PRP auxquels s'ajoutaient 8,1ml ( $\pm$  1,8ml) en moyenne de PRP. Ainsi, nous avons injecté au moins autant de tissu adipeux que dans le protocole SCLEROFACE. Enfin, la cutométrie n'a pas été réalisée dans notre étude. Le Dr Sautereau avait rapporté des résultats peu contributifs dont l'interprétation avait été délicate. Nous avons décidé de nous affranchir de cet examen pour le suivi des patients dans notre étude.

L'analyse comparée des deux cohortes n'a pas montré de différence significative sur le critère de jugement principal, ni M3 ( $p=0.540$ ), ni à M6 ( $p= 0.136$ ). Le lipofilling seul et le lipofilling enrichi en PRP apparaissent comme deux traitements statistiquement et cliniquement efficaces sur le handicap facial dans la pathologie sclérodermique. Le biais principal de cette analyse est le fait qu'elle n'avait pas la méthodologie nécessaire pour montrer une supériorité

d'un traitement par rapport à l'autre. Pour pouvoir évaluer l'efficacité du traitement « lipofilling enrichi en PRP », une étude randomisée double aveugle contre placebo devrait être réalisée. En fonction de son indication, l'imagerie pourrait également constituer un critère de jugement principal robuste. Ce travail est en cours d'élaboration au sein de notre équipe dans une autre indication : l'épaississement du scalp sur des volets crâniens en neurochirurgie.

### **C. HETEROGENEITE DU PRODUIT « GRAISSE PRP »**

Willemsen et al. ont récemment mené une étude monocentrique en double aveugle contrôlée contre placebo chez 25 patients. Un bras de l'étude bénéficiant d'un lipofilling enrichi en PRP, l'autre bras, enrichi en sérum physiologique. Leur critère de jugement principal était l'élasticité cutanée par cutométrie. L'injection de PRP ou de Sérum physiologique était séquentielle au lipofilling des paupières inférieures, de la vallée des larmes, des pommettes et des tempes. Les auteurs concluent à une absence de changement significatif d'élasticité cutanée après lipofilling enrichi ou non en PRP. L'ajout de PRP accélérerait la récupération post-opératoire mais n'améliorait pas la satisfaction des patients (40).

La méthodologie de l'étude de Willemsen et al. est suffisante pour montrer une différence d'efficacité entre la lipofilling seul et le lipofilling enrichi en PRP. Cependant, le cadre nosologique et la procédure chirurgicale constituent deux différences majeures avec ceux de SCLEROFACE et SCLEROFACE PRP. En effet, les sujets inclus dans l'étude de Willemsen sont des patients sains dont les critères de satisfaction en chirurgie esthétique sont éloignés de la récupération fonctionnelle sur le handicap facial que peuvent attendre les patients atteints de sclérodémie. L'indication n'était pas la même. De plus, la grande variabilité dans la préparation et la réinjection du traitement fait que le produit administré dans l'étude de Willemsen ne peut pas être comparé à celui de SCLEROFACE PRP. Par exemple, Willemsen prélevait de la graisse et réinjectait le PRP de manière séquentielle quand nous prélevions de la micrograisse que nous mélangions au PRP et que nous réinjections de manière concomitante. Ainsi, le terme « lipofilling enrichi en PRP » ne désigne pas le même produit en fonction d'un modus operandi à un autre, ni ne constitue le même traitement d'une indication à une autre. Or, il n'existe actuellement aucun consensus sur la manière de le préparer, ni de le réinjecter.

### **D. ACTION CELLULAIRE IN VIVO MAL ETABLIE**

Ajouter du PRP au tissu adipeux affecterait la trophicité cutanée par différentes voies de signalisation. Plusieurs études ont exploré l'enrichissement de la greffe adipeuse par PRP (40–43) et concluent à un effet positif. Le PRP pourrait bloquer les voies de signalisation de l'apoptose (44). L'angiopoïétine 1 et 2, présentes dans les plaquettes (45,46), stimuleraient la prolifération des cellules endothéliales, leur migration et leur différenciation in vitro (47,48),

contribuant ainsi à la néoangiogénèse des greffons adipeux. Aussi le PRP stimulerait la prolifération des ADSC (49,50) et aurait prouvé son effet régulateur sur l'apparition de fibrose (51,52).

Cependant, il existe peu d'études cliniques rigoureuses sur le sujet avec des critères de jugement objectifs et validés. Certains auteurs remettent ainsi en question l'utilité clinique de l'addition de PRP dans le lipofilling. On retrouve dans la littérature une grande disparité dans la façon de concentrer le PRP. Les études de Yamaguchi (53,54) étaient les premières publications montrant que des taux de PRP trop importants pouvaient avoir un effet contre-productif sur la greffe adipeuse. La quantité de plaquettes obtenue dans les kits de production de PRP est hétérogène (55). De hautes concentrations de PRP augmentent la prolifération des ADSC mais les transformeront en un phénotype de fibroblaste qui augmenterait l'expression d'ARN de collagène (56) et altérerait la signalisation paracrine des plaquettes et influencerait négativement la néoangiogénèse (57). Les différents facteurs de croissance sécrétés par le PRP peuvent être classés en fonction de leur action pro-inflammatoire (IL1- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ ), anti-inflammatoire (IL-10, IL-1Ra) et régénérative (b-FGF, PDGF, VEGF, EGF, NGF, TGF- $\beta$ ) (58). Chez cinq patients de notre étude, nous avons dosé ces différents facteurs de croissance issus du PRP. L'analyse statistique n'a pas retrouvé de corrélation entre les différents taux de facteurs de croissance et le critère de jugement principal. Cependant, nous avons noté que :

- Une patiente de 20 ans, atteinte d'une forme diffuse évoluant depuis 9 ans, sous corticothérapie, était sortie prématurément de l'étude entre M3 et M6 pour bénéficier d'une nouvelle intervention de lipofilling non enrichi. Le dosage des facteurs de croissance montrait un taux plus important de facteurs de croissance pro-inflammatoire
- Une patiente de 61 ans diagnostiquée depuis 15 ans ayant témoigné d'une nette amélioration du score MHISS de 7 points à M6 présentait un taux plus important de facteurs de croissance régénératifs.

Dans notre étude préclinique chez la souris, nous avons comparé différents dosages de plaquettes par volume de mélange micro-graisse – PRP. Le tissu adipeux et le PRP injectés chez 22 souris immunodéprimées provenaient de 2 patients sains. Un premier groupe de 11 souris avait reçu le matériel de la patiente 1. Un deuxième groupe de 11 souris avait reçu le matériel de la patiente 2. Nous avons dosé les facteurs de croissance sécrétés par le PRP chez les 2 donneurs et avons enregistré des différences d'un facteur 3 à 7 entre les 2 patients. L'analyse par IRM du volume restant à 3 mois n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes de souris (toutes conditions confondues). Ce résultat laissait supposer que la variabilité inter individuelle de sécrétion de cytokines par le PRP n'avait pas d'influence sur la survie du greffon.

## E. TRAITEMENT DU HANDICAP FACIAL CHEZ LES PATIENTS SCLERODERMIQUES PAR LIPOFILLING ENRICHIS EN PRP : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Nous avons effectué une revue de la littérature dans le moteur de recherche PubMed, de 2000 à 2018. Les mots-clés utilisés étaient les suivants : « PRP », « Platelet Rich Plasma », « Stem cells », « Fat graft », « Lipofilling », « Adipose tissue », « Scleroderma », « Systemic sclerosis », « Facial », « Microstomia ». Seulement deux études récentes portaient sur le lipofilling enrichi en PRP dans le traitement du handicap facial chez des patients atteints de sclérodémie systémique.

### I. PREMIERE ETUDE

En octobre 2017, Virzi et al. montraient les résultats d'une étude évaluant l'efficacité du lipofilling facial enrichi en PRP chez six patients atteints de sclérodémie systémique. Le tissu adipeux était prélevé avec une canule 10 gauges puis immédiatement centrifugé durant 5 minutes. Le protocole d'injection démarrait par l'injection péri-orale et malaire de PRP. Le lipofilling était réalisé 10 minutes après à l'aide d'une canule 15 gauges. Enfin, en vue de diminuer l'inflammation et l'œdème post-opératoire, 500mg de Solu-Medrol étaient administrés, associé à un vêtement de contention sur les zones injectées. A 3 mois post-opératoire, l'investigateur mesurait l'ouverture buccale, l'élastométrie cutanée et la vascularisation de la peau par videodermatoscope. Les résultats stipulaient, dans le texte, que les patients traités avec du PRP et de la « FVS » montraient une amélioration substantielle des paramètres morpho fonctionnels et de la densité capillaire de la région maxillofaciale (59).

Cette étude était, à notre connaissance, la première à proposer un traitement combinant PRP et greffe adipeuse dans le traitement du handicap facial chez des patients souffrant de sclérodémie systémique. Cependant, la terminologie utilisée suscite quelques commentaires. En effet les auteurs utilisaient le terme FVS pour désigner le lipotransfert. Celle-ci semble être inappropriée compte tenu du mode de préparation du tissu adipeux greffé. Les investigateurs avaient simplement centrifugé et isolé, des phases huileuse et hématique, la graisse prélevée avant de la réinjecter. Ainsi, la FVS n'a pas été isolée des adipocytes matures par digestion enzymatique. Zuk et al. ont décrit la méthodologie de préparation de la FVS par digestion enzymatique de la graisse (60). Cette étape est indispensable pour distinguer ces deux produits de thérapie cellulaires : lipotransfert et injection de FVS (61).

La procédure d'injection décrite par les auteurs comprenait deux phases consécutives : l'injection de PRP suivi du lipofilling après 10 minutes. La justification de ce type de procédure n'était pas clairement établie par les auteurs. La revue de la littérature à ce sujet depuis presque une décennie montre, sans toutefois de consensus, que le mélange doit être réalisé avant l'injection pour faciliter l'activation plaquettaire et l'homogénéité du mélange (62,63).

De plus, la quantité de tissu adipeux injecté semblait hétérogène allant de 22 à 50 millilitres et le volume utilisé pour chaque patient aurait pu être précisé. En revanche, la quantité de PRP obtenue était plus stable (9 à 13 ml). Au total, cela signifie que le pourcentage de dilution du PRP dans le tissu adipeux peut varier de 15 à 30%. Ceci est particulièrement important car il a été récemment démontré que la proportion de PRP ajoutée au tissu adipeux peut avoir un impact significatif sur les propriétés rhéologiques du mélange (27) et peut affecter les résultats cliniques. Dans notre pratique, nous mélangeons avant l'injection 70% tissu adipeux pour 30% de PRP avec une concentration de plaquettes inférieure à cent millions par millilitre de mélange. Ce protocole avait montré une amélioration significative du handicap facial des patients atteints de sclérodémie systémique (64).

Nous aimerions souligner que le pourcentage de volume de PRP dans le mélange ainsi que le nombre de plaquettes par millilitre de mélange doivent être systématiquement rapportés dans les études cliniques afin de permettre une comparaison standardisée entre les études. Malheureusement, Virzi et al. ne précisaient pas la localisation exacte ni la profondeur des injections péri-orales dans leur article.

Enfin, le choix des auteurs d'injecter 500 mg de Solumedrol à la fin de la procédure pour minimiser l'inflammation tissulaire et l'œdème postopératoire pourrait être discuté. En effet, l'utilisation de stéroïdes est susceptible de favoriser la lipoatrophie (65) et en cas de passage du sang, peut induire une crise rénale dans le contexte de la sclérodémie (66).

## II. DEUXIEME ETUDE

En juin 2018, Blezien publiait une étude similaire. Son protocole consistait en une injection de micrograisse enrichie en PRP dans les lèvres de patients présentant une microstomie et une microchéilie. Sept patients, diagnostiqués sclérodémiques depuis au moins 3 ans, avaient été inclus. Ils étaient âgés de 30 à 70 ans et présentait un score MHISS de 20 ou plus à l'inclusion. Dans le protocole opératoire, le tissu adipeux abdominal était prélevé à la canule multi perforée de calibre similaire, puis décantée 10 minutes. Blezien réalisait le mélange avec le PRP avant l'injection dans les lèvres. Pour éviter l'hyper correction, seulement 3cc étaient injectés. Le critère de jugement principal de l'étude était la mesure de l'ouverture buccale, la largeur buccale et l'épaisseur des lèvres. Les autres critères d'évaluation étaient le MHISS, une analyse histologique de biopsies cutanéomuqueuses de lèvres en pré opératoire et en post opératoire, ainsi qu'une analyse photographique avant-après par des observateurs non-experts. (67)

Les résultats de l'étude montraient une amélioration :

- À 6 mois de 14,36% de l'ouverture buccale, de 3,5% de la largeur buccale,
- À 1 an de 11,94% d'épaisseur de la lèvre inférieure, de 8,47% de la lèvre supérieure.
- Du score MHISS de 14,23%, de 25,71 en pré opératoire à 21,74 à 6 mois.

Premièrement, les auteurs ont choisi un critère de jugement principal objectif. Le critère de jugement principal de notre étude (le score MHISS) était un score de qualité de vie. Bien que subjectif, l'amélioration de ce score nous semblait être un reflet plus fiable de l'efficacité du traitement sur la vie quotidienne des patients, par rapport à une mesure plus objective, comme l'ouverture buccale.

Malheureusement, les auteurs ne précisent pas dans leur article la méthode de préparation du PRP. Nous pensons que pour améliorer la comparabilité des études au sujet du PRP certaines précisions devraient être systématiquement mentionnées :

- La méthode de préparation : le kit utilisé, le nombre et la vitesse de centrifugation,
- La caractérisation du PRP : le volume obtenu et sa concentration en plaquettes (voire en facteurs de croissance)
- Les proportions du mélange, ce qui donne des indications sur sa viscosité.

Ensuite, le tissu adipeux était préparé par décantation simple. En 2010, Condé-Green évaluait différentes techniques de préparation de tissu adipeux lipo-aspiré. Dans son étude, il comparait la centrifugation, le lavage et la décantation. Il a montré que la décantation et la centrifugation étaient significativement moins efficace sur la préservation des cellules souches mésenchymateuse que le lavage, comme le procédé Puregraft utilisé dans notre étude (68).

Enfin, Blezien a réalisé des analyses histologiques sur des biopsies pré et post-opératoires sur les lèvres injectées. Nous regrettons que les auteurs n'investiguassent pas davantage sur les effets secondaires relatifs à cet examen. En effet, les patients atteints de sclérose cutanée pouvaient présenter un retard de cicatrisation, voire des rétractions qui auraient aggravé la limitation d'ouverture buccale. Les auteurs précisent que les biopsies ont été faites au niveau de l'arc de cupidon, or ce sont les vermillons qui ont été injectés.

## F. AUTRES ETUDES

En 2013, Scuderi et al. proposaient déjà un traitement des scléroses localisées à base d'acide hyaluronique mélangée à des cellules souches adipocytaires (ASCs) issues de culture. Leur cohorte était composée de 6 patients sclérodermiques, dont 2 souffraient d'atteinte faciale linéaire. Les ASCs primitives provenaient d'une lipoaspiration abdominale. La graisse était centrifugée durant 2 minutes. Celle-ci était ensuite adressée au laboratoire de culture cellulaire. Trois semaines après, les ASCs isolées pouvaient être réinjectées. Les quantités injectées par site variaient, à une concentration constante de  $8 \times 10^5$  ASCs par ml d'acide hyaluronique. L'évaluation clinique à 1 an a montré un arrêt de la progression de la maladie, une régression de la dyschromie, une récupération de l'élasticité et de la sensibilité. Les dermatologues investigateurs ont observé une « amélioration considérable » et les 2 patients se sont montrés « extrêmement satisfaits » (69).

En décembre 2017, Bo Chen et al. publiaient un protocole expérimental et clinique de lipofilling enrichi en ASCs dans la sclérodémie localisée du visage. L'étude comprenait 3 parties. Une analyse in vitro du tissu adipeux humain prélevé chez 6 patients avec des lésions sclerodermiques sans traitement immunosuppresseur, 5 patients avec des lésions sclerodermiques sous corticothérapie et 10 patients sains. La première analyse ne montrait pas de différence morphologique ni de potentiel de différenciation en fonction de la provenance des ASCs. Cependant, le nombre de ces cellules souches était significativement moins important chez les patients sous corticothérapie. Ensuite, une étude animal comparait le lipofilling enrichi ou non en ASCs chez des souris immunodéprimées. Un groupe de souris était sain et l'autre avait reçu des injections de bléomycine pour induire une fibrose cutanée. Les résultats montraient l'influence du site receveur sur la prise des greffons. Le taux de survie du tissu adipeux transplanté chez la souris sclérodémique était significativement plus bas que chez la souris saine, et était négativement corrélé à l'expression de TGF- $\beta$  et de collagène de type III. La survie des greffons enrichis en ASCs n'était pas significativement supérieure. Enfin, une troisième phase clinique étudiait l'effet du lipofilling facial sur la vascularisation cutanée. Les patients présentant des scléroses faciales unilatérales ont bénéficié d'un lipofilling du côté atteint et du côté sain de manière symétrique. La mesure de la vascularisation était réalisée au laser doppler. Celle-ci n'a pas montré de différence significative entre les deux côtés injectés (70).

En 2016, Rigotti et al. publiaient une étude clinique étudiant l'effet du lipofilling facial enrichi en PRP. Les sujets inclus étaient des patients candidats à un lifting cervicofacial. Les investigateurs réalisaient une biopsie cutanée pré auriculaire. Une fois cicatrisée, ils réalisaient un lipofilling dans cette même région avec trois conditions différentes. Soit le tissu adipeux était enrichi avec de la « FVS » obtenu sans digestion enzymatique, soit avec des ADSC, soit par un mélange de 50% de graisse avec 50% de PRP concentré à 1 million de plaquettes/microlitre. Après 5 semaines, les patients bénéficiaient du lifting cervicofacial et des biopsies des zones injectées, qui correspondaient aux résidus opératoires, étaient analysés histologiquement. Les résultats montraient une altération plus importante du derme papillaire, du derme réticulaire et de la jonction dermoépidermique avec une altération de la nature et de l'organisation des fibres de collagène. Les auteurs constataient également un infiltrat de cellules mononucléées et des signes de néoangiogénèse. Dans notre étude de dose préclinique chez la souris, nous avons montré une résorption significativement plus importante des greffons adipeux mélangés à du PRP concentré à un seuil au moins égal à 500 millions de plaquettes par ml de mélange. Or, dans l'article de Rigotti, le calcul de dose de plaquettes mélangé au tissu adipeux greffé est de 500 millions de plaquettes par ml de mélange. Cela peut en partie expliquer le remaniement collagénique observé, en plus du fait que les deux biopsies ont été réalisées successivement dans la même région. Ces modifications histologiques peuvent également être dues au processus de cicatrisation de la première biopsie (71).

En 2018, Yun Hu et al. évaluaient l'impact d'un concentré de facteur de croissance sur la survie de greffon adipeux, comparé à du PRP et du PRF (Platelet Rich Fibrin) chez l'animal. Le tissu adipeux était prélevé chez des donneurs sains et centrifugé. Plusieurs modes de centrifugation d'un tube de sang total étaient décrits pour obtenir les différents produits:

- Deux centrifugations successives de 10 minutes à 200g puis 800g permettait d'obtenir le PRP
- Une centrifugation de 10 minutes à 400g permettait d'obtenir du PRF
- Une centrifugation de 12 minutes à vitesse variable permettait d'obtenir le Concentré de Facteurs de Croissance (CGF).

Les auteurs mélangeaient 1 ml de PRP, PRF, CGF ou de sérum physiologique à 3 ml de tissu adipeux, et injectaient sur un modèle de souris immunodéprimée.

A 3 mois, la masse des greffons enrichis en CGF était significativement plus importante que les autres groupes. L'histologie révélait une meilleure vascularisation et moins de signes de fibrose et de nécrose (72).



## CONCLUSION

Le protocole SCLEROFACE PRP a permis d'étudier l'efficacité avant-après du microlipofilling PRP dans une indication très précise : le traitement du handicap facial chez les patients souffrant de sclérodémie systémique. Nous avons codifié la préparation du produit injecté par une étude préclinique de dose plaquettaire chez l'animal. Ses caractéristiques étaient les suivantes. Il s'agissait de micrograisse prélevée en système clos, lavée et filtrée. Elle était mélangée immédiatement avant l'injection avec le PRP dans des proportions 70%-30%. Ce dernier était obtenu par centrifugation et sa concentration plaquettaire n'excédait pas 500 millions de cellules par millilitre de mélange. L'étude préliminaire SCLEROFACE a servi de cohorte historique et constituait la trame de notre travail pour l'inclusion, la procédure opératoire et le suivi des patients. Nous avons respecté un protocole rigoureux tout au long de l'étude pour rendre des résultats robustes et détaillés. L'indication était clairement posée. Les patients sélectionnés présentaient un handicap facial avéré selon un score clinique validé, le MHISS. Son amélioration à 6 mois était notre critère de jugement principal. Les résultats de l'étude sont positifs avec une significativité statistique, clinique et un haut taux de satisfaction. Cependant nous n'avons pas montré de supériorité par rapport au lipofilling seul dans cette même indication en comparant nos résultats avec ceux de l'étude SCLEROFACE du Dr Sautereau et du Pr Magalon. Les patients ayant bénéficié d'un lipofilling seul, bien qu'améliorés, sont toujours demandeurs de nouvelles interventions pour pallier leur handicap. Cela est dû à la longévité limitée de la greffe adipeuse et à l'évolution constante de la maladie sclérodémique quand celle-ci est systémique. Nous n'avons pas encore le recul nécessaire sur l'enrichissement du tissu graisseux par du PRP pour dire qu'il assure la pérennité de celui-ci. Aussi, le rôle du PRP, bien qu'encore mal établi in vivo, n'est que de stimuler les cellules souches déjà présente dans le greffon. Nous pensons que pour améliorer la technique, augmenter le contingent de cellules souches est nécessaire pour stabiliser les résultats au fil du temps, sans pour autant augmenter le volume injecté. Un adjuvant précieux pour cela est la FVS (9).

En septembre 2018, Cai et al. publiaient une revue de la littérature sur l'efficacité de la FVS sur les greffes adipeuses. Ils recensaient dix-sept articles récents sur le sujet avec des applications volumatrices, cicatrisantes et esthétiques. La plupart des études montraient une amélioration significative et à long terme de la prise de greffe (73). Plusieurs auteurs ont déjà montré l'efficacité du lipofilling facial et l'innocuité de la procédure (73–75).

Ainsi, la prochaine étape dans l'amélioration du handicap facial chez les patients atteints de sclérodémie systémique est la mise en place d'un essai randomisé, double aveugle portant sur l'efficacité de la FVS. Nous souhaiterions conserver un protocole qui a montré sa validité sur 2 études consécutives dans cette même indication. Cependant la comparaison ne se ferait pas contre placebo, mais contre ce qui devient un gold standard : le lipofilling. Dans un bras les patients seraient traités par micro-graisse enrichi en FVS, dans l'autre, micro-graisse – sérum physiologique.

Cette prise en charge pluridisciplinaire se fera avec collaboration du service de Médecine Interne de l'Hôpital Nord à Marseille, du service de Chirurgie Plastique et Réparatrice, et du Laboratoire de Culture et Thérapie Cellulaire à l'Hôpital La Conception à Marseille. Notre objectif permanent est l'amélioration à long terme d'un handicap fonctionnel, esthétique et social d'une maladie incurable qu'est la sclérodémie systémique.

## REFERENCES

1. Wood RE, Lee P. Analysis of the oral manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* févr 1988;65(2):172-8.
2. Placko G, Bellot-Samson V, Brunet S, Guyot L, Richard O, Cheynet F, et al. [Normal mouth opening in the adult French population]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* nov 2005;106(5):267-71.
3. Comstedt LR, Svensson A, Troilius A. Improvement of microstomia in scleroderma after intense pulsed light: A case series of four patients. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol.* avr 2012;14(2):102-6.
4. Pizzo G, Scardina GA, Messina P. Effects of a nonsurgical exercise program on the decreased mouth opening in patients with systemic scleroderma. *Clin Oral Investig.* sept 2003;7(3):175-8.
5. Naylor WP, Douglass CW, Mix E. The nonsurgical treatment of microstomia in scleroderma: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* mai 1984;57(5):508-11.
6. Maddali-Bongi S, Landi G, Galluccio F, Del Rosso A, Miniati I, Conforti ML, et al. The rehabilitation of facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue massage, Kabat's technique and kinesitherapy: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int.* juill 2011;31(7):895-901.
7. Koymen R, Gulses A, Karacayli U, Aydintug YS. Treatment of microstomia with commissuroplasties and semidynamic acrylic splints. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* avr 2009;107(4):503-7.
8. Alantar A, Cabane J, Hachulla E, Princ G, Ginisty D, Hassin M, et al. Recommendations for the care of oral involvement in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res.* août 2011;63(8):1126-33.
9. Dumas A, Eraud J, Hautier A, Sabatier F, Magalon G, Granel B. [Interests and potentials of adipose tissue in scleroderma]. *Rev Med Interne.* déc 2013;34(12):763-9.
10. Coleman SR. Facial recontouring with lipostructure. *Clin Plast Surg.* avr 1997;24(2):347-67.
11. Biglioli F, Allevi F, Battista VM, Colombo V, Pedrazzoli M, Rabbiosi D. Lipofilling of the atrophied lip in facial palsy patients. *Minerva Stomatol.* mars 2014;63(3):69-75.
12. Agostini T, Spinelli G, Marino G, Perello R. Esthetic restoration in progressive hemifacial atrophy (Romberg disease): structural fat grafting versus local/free flaps. *J Craniofac Surg.* mai 2014;25(3):783-7.
13. Hoevenaren IA, Maal TJJ, Bergé SJ, Kroese-Deutman HC, Ulrich DJO. Reconstruction of a traumatic frontoparietal defect using three-dimensional imaging and lipofilling. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* sept 2013;66(9):1295-7.
14. Coleman SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg.* sept 2006;118(3 Suppl):108S-120S.

15. Nguyen PSA, Desouches C, Gay AM, Hautier A, Magalon G. Development of micro-injection as an innovative autologous fat graft technique: The use of adipose tissue as dermal filler. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. déc 2012;65(12):1692-9.
16. Kim D-Y, Ji Y-H, Kim D-W, Dhong E-S, Yoon E-S. Effects of platelet-rich plasma, adipose-derived stem cells, and stromal vascular fraction on the survival of human transplanted adipose tissue. *J Korean Med Sci*. nov 2014;29 Suppl 3:S193-200.
17. Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen Med*. sept 2013;8(5):645-58.
18. Conde Montero E, Fernández Santos ME, Suárez Fernández R. Platelet-rich plasma: applications in dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. mars 2015;106(2):104-11.
19. Lynch MD, Bashir S. Applications of platelet-rich plasma in dermatology: A critical appraisal of the literature. *J Dermatol Treat*. 2016;27(3):285-9.
20. Alves R, Grimalt R. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*. janv 2018;4(1):18-24.
21. Fufa D, Shealy B, Jacobson M, Kevy S, Murray MM. Activation of platelet-rich plasma using soluble type I collagen. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. avr 2008;66(4):684-90.
22. Magalon J, Bausset O, Serratrice N, Giraudo L, Aboudou H, Veran J, et al. Characterization and comparison of 5 platelet-rich plasma preparations in a single-donor model. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. mai 2014;30(5):629-38.
23. Sclafani AP, Azzi J. Platelet Preparations for Use in Facial Rejuvenation and Wound Healing: A Critical Review of Current Literature. *Aesthetic Plast Surg*. août 2015;39(4):495-505.
24. Gentile P, Orlandi A, Scioli MG, Di Pasquali C, Bocchini I, Curcio CB, et al. A comparative translational study: the combined use of enhanced stromal vascular fraction and platelet-rich plasma improves fat grafting maintenance in breast reconstruction. *Stem Cells Transl Med*. avr 2012;1(4):341-51.
25. Gentile P, Di Pasquali C, Bocchini I, Floris M, Eleonora T, Fiaschetti V, et al. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma. *Surg Innov*. août 2013;20(4):370-6.
26. Chabannon C, Sabatier F, Rial-Sebbag E, Calmels B, Veran J, Magalon G, et al. [Academic cell therapy facilities are challenged by European regulation on advanced therapy medicinal products]. *Med Sci MS*. mai 2014;30(5):576-83.
27. Ghazouane R, Bertrand B, Philandrianos C, Veran J, Abellan M, Francois P, et al. What About the Rheological Properties of PRP/Microfat Mixtures in Fat Grafting Procedure? *Aesthetic Plast Surg*. 21 juin 2017;
28. Serratrice N, Bruzzese L, Magalon J, Véran J, Giraudo L, Aboudou H, et al. New fat-derived products for treating skin-induced lesions of scleroderma in nude mice. *Stem Cell Res Ther*. 17 déc 2014;5(6):138.

29. Elghblawi E. Platelet-rich plasma, the ultimate secret for youthful skin elixir and hair growth triggering. *J Cosmet Dermatol.* juin 2018;17(3):423-30.
30. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(3 Suppl 29):S42-46.
31. Mouthon L, Rannou F, Bérezné A, Pagnoux C, Arène J-P, Foïs E, et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Ann Rheum Dis.* déc 2007;66(12):1651-5.
32. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum.* févr 1979;22(2):130-40.
33. Thomson WM. Measuring change in dry-mouth symptoms over time using the Xerostomia Inventory. *Gerodontology.* mars 2007;24(1):30-5.
34. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health.* mars 1999;16(1):12-7.
35. Nguyen C, Bérezné A, Mestre-Stanislas C, Lefèvre-Colau M-M, Rannou F, Guillevin L, et al. Changes over Time and Responsiveness of the Cochin Hand Function Scale and Mouth Handicap in Systemic Sclerosis Scale in Patients with Systemic Sclerosis: A Prospective Observational Study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2016;95(12):e189-97.
36. Daste C, Rannou F, Mouthon L, Sanchez K, Roren A, Tiffreau V, et al. Patient acceptable symptom state and minimal clinically important difference for patient-reported outcomes in systemic sclerosis: A secondary analysis of a randomized controlled trial comparing personalized physical therapy to usual care. *Semin Arthritis Rheum.* 27 mars 2018;
37. Stillaert F, Depypere B, Doornaert M, Creytens D, De Clercq H, Cornelissen R, et al. Autologous plasma and its supporting role in fat graft survival: A relevant vector to counteract resorption in lipofilling. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* juill 2016;69(7):952-8.
38. Avila MY, Iguá AM, Mora AM. Randomised, prospective clinical trial of platelet-rich plasma injection in the management of severe dry eye. *Br J Ophthalmol.* 3 juill 2018;
39. Willemsen JCN, Van Dongen J, Spiekman M, Vermeulen KM, Harmsen MC, van der Lei B, et al. The Addition of Platelet-Rich Plasma to Facial Lipofilling: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(2):331-43.
40. Kakudo N, Morimoto N, Kushida S, Ogawa T, Kusumoto K. Platelet-rich plasma releasate promotes angiogenesis in vitro and in vivo. *Med Mol Morphol.* juin 2014;47(2):83-9.
41. Oh DS, Cheon YW, Jeon YR, Lew DH. Activated platelet-rich plasma improves fat graft survival in nude mice: a pilot study. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* mai 2011;37(5):619-25.
42. Pires Fraga MF, Nishio RT, Ishikawa RS, Perin LF, Helene A, Malheiros CA. Increased survival of free fat grafts with platelet-rich plasma in rabbits. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* déc 2010;63(12):e818-822.

43. Fukaya Y, Kuroda M, Aoyagi Y, Asada S, Kubota Y, Okamoto Y, et al. Platelet-rich plasma inhibits the apoptosis of highly adipogenic homogeneous preadipocytes in an in vitro culture system. *Exp Mol Med*. 31 mai 2012;44(5):330-9.
44. Mammoto T, Jiang A, Jiang E, Mammoto A. Platelet-rich plasma extract prevents pulmonary edema through angiopoietin-Tie2 signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol*. janv 2015;52(1):56-64.
45. Mammoto T, Jiang A, Jiang E, Mammoto A. Platelet rich plasma extract promotes angiogenesis through the angiopoietin1-Tie2 pathway. *Microvasc Res*. sept 2013;89:15-24.
46. Kushida S, Kakudo N, Suzuki K, Kusumoto K. Effects of platelet-rich plasma on proliferation and myofibroblastic differentiation in human dermal fibroblasts. *Ann Plast Surg*. août 2013;71(2):219-24.
47. Kakudo N, Kushida S, Minakata T, Suzuki K, Kusumoto K. Platelet-rich plasma promotes epithelialization and angiogenesis in a splitthickness skin graft donor site. *Med Mol Morphol*. déc 2011;44(4):233-6.
48. Liao H-T, Marra KG, Rubin JP. Application of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in fat grafting: basic science and literature review. *Tissue Eng Part B Rev*. août 2014;20(4):267-76.
49. Blande IS, Bassaneze V, Lavini-Ramos C, Fae KC, Kalil J, Miyakawa AA, et al. Adipose tissue mesenchymal stem cell expansion in animal serum-free medium supplemented with autologous human platelet lysate. *Transfusion (Paris)*. déc 2009;49(12):2680-5.
50. Condé-Green A, Marano AA, Lee ES, Reisler T, Price LA, Milner SM, et al. Fat Grafting and Adipose-Derived Regenerative Cells in Burn Wound Healing and Scarring: A Systematic Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg*. janv 2016;137(1):302-12.
51. Spiekman M, Przybyt E, Plantinga JA, Gibbs S, van der Lei B, Harmsen MC. Adipose tissue-derived stromal cells inhibit TGF- $\beta$ 1-induced differentiation of human dermal fibroblasts and keloid scar-derived fibroblasts in a paracrine fashion. *Plast Reconstr Surg*. oct 2014;134(4):699-712.
52. Yamaguchi M, Matsumoto F, Bujo H, Shibasaki M, Takahashi K, Yoshimoto S, et al. Revascularization determines volume retention and gene expression by fat grafts in mice. *Exp Biol Med Maywood NJ*. nov 2005;230(10):742-8.
53. Yamaguchi R, Terashima H, Yoneyama S, Tadano S, Ohkohchi N. Effects of platelet-rich plasma on intestinal anastomotic healing in rats: PRP concentration is a key factor. *J Surg Res*. avr 2012;173(2):258-66.
54. Mazzocca AD, McCarthy MBR, Chowaniec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am*. 15 févr 2012;94(4):308-16.
55. Graziani F, Ivanovski S, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implants Res*. avr 2006;17(2):212-9.

56. Willemsen JCN, Spiekman M, Stevens HPJ, van der Lei B, Harmsen MC. Platelet-Rich Plasma Influences Expansion and Paracrine Function of Adipose-Derived Stromal Cells in a Dose-Dependent Fashion. *Plast Reconstr Surg.* mars 2016;137(3):554e-565e.
57. Amable PR, Carias RBV, Teixeira MVT, da Cruz Pacheco I, Corrêa do Amaral RJF, Granjeiro JM, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther.* 7 juin 2013;4(3):67.
58. Virzì F, Bianca P, Giammona A, Apuzzo T, Di Franco S, Mangiapane LR, et al. Combined platelet-rich plasma and lipofilling treatment provides great improvement in facial skin-induced lesion regeneration for scleroderma patients. *Stem Cell Res Ther.* 23 oct 2017;8(1):236.
59. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* avr 2001;7(2):211-28.
60. Bertrand B, Magalon J, Veran J, Philandrianos C, Sabatier F. Adipose Stem Cells Isolated from Excised Burned Tissue: Is There Potential for Clinical Use? *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(1):326e-328e.
61. Picard F, Hersant B, La Padula S, Meningaud J-P. Platelet-rich plasma-enriched autologous fat graft in regenerative and aesthetic facial surgery: Technical note. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* sept 2017;118(4):228-31.
62. Cervelli V, Palla L, Pascali M, De Angelis B, Curcio BC, Gentile P. Autologous platelet-rich plasma mixed with purified fat graft in aesthetic plastic surgery. *Aesthetic Plast Surg.* sept 2009;33(5):716-21.
63. Philandrianos C, Magalon J, Daumas A, Veran J, Sabatier F, Magalon G, et al. Combined PRP and microfat graft for facial disability in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 1 sept 2017;2(3):7-11.
64. Skármeta NP, Hormazábal FA, Alvarado J, Rodriguez AM. Subcutaneous Lipoatrophy and Skin Depigmentation Secondary to TMJ Intra-Articular Corticosteroid Injection. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* déc 2017;75(12):2540.e1-2540.e5.
65. Trang G, Steele R, Baron M, Hudson M. Corticosteroids and the risk of scleroderma renal crisis: a systematic review. *Rheumatol Int.* mars 2012;32(3):645-53.
66. Blezien O, D'Andrea F, Nicoletti GF, Ferraro GA. Effects of Fat Grafting Containing Stem Cells in Microstomia and Microcheilia Derived from Systemic Sclerosis. *Aesthetic Plast Surg.* août 2017;41(4):839-44.
67. Condé-Green A, de Amorim NFG, Pitanguy I. Influence of decantation, washing and centrifugation on adipocyte and mesenchymal stem cell content of aspirated adipose tissue: a comparative study. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* août 2010;63(8):1375-81.
68. Scuderi N, Ceccarelli S, Onesti MG, Fioramonti P, Guidi C, Romano F, et al. Human adipose-derived stromal cells for cell-based therapies in the treatment of systemic sclerosis. *Cell Transplant.* 2013;22(5):779-95.

69. Chen B, Wang X, Long X, Zhang M, Huang J, Yu N, et al. Supportive Use of Adipose-Derived Stem Cells in Cell-Assisted Lipotransfer for Localized Scleroderma. *Plast Reconstr Surg*. juin 2018;141(6):1395-407.
70. Rigotti G, Charles-de-Sá L, Gontijo-de-Amorim NF, Takiya CM, Amable PR, Borojevic R, et al. Expanded Stem Cells, Stromal-Vascular Fraction, and Platelet-Rich Plasma Enriched Fat: Comparing Results of Different Facial Rejuvenation Approaches in a Clinical Trial. *Aesthet Surg J*. mars 2016;36(3):261-70.
71. Hu Y, Jiang Y, Wang M, Tian W, Wang H. Concentrated Growth Factor Enhanced Fat Graft Survival: A Comparative Study. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2018;44(7):976-84.
72. Cai W, Yu L-D, Tang X, Shen G. The Stromal Vascular Fraction Improves Maintenance of the Fat Graft Volume: A Systematic Review. *Ann Plast Surg*. sept 2018;81(3):367-71.
73. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, Kurita M, Inoue K, Suga H, et al. Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. sept 2008;34(9):1178-85.
74. Sasaki GH. The Safety and Efficacy of Cell-Assisted Fat Grafting to Traditional Fat Grafting in the Anterior Mid-Face: An Indirect Assessment by 3D Imaging. *Aesthetic Plast Surg*. déc 2015;39(6):833-46.
75. James IB, Coleman SR, Rubin JP. Fat, Stem Cells, and Platelet-Rich Plasma. *Clin Plast Surg*. juill 2016;43(3):473-88.



## SERMENT D'HIPPOCRATE

**Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.**

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

**Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés**. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.**



# RESUME

## INTRODUCTION

La sclérodermie est une maladie rare, orpheline. Son atteinte faciale constitue un handicap majeur, tant sur le plan fonctionnel qu'esthétique. Nous avons donc proposé un modèle clinique de microlipofilling enrichi en Plasma riche en plaquettes (PRP) dans le traitement du handicap facial chez les patients atteints de sclérodermie systémique (ScS).

## OBJECTIF

L'objectif principal était la recherche d'une amélioration de l'échelle Mouth Handicap In Systemic Sclerosis (MHISS) d'au moins 5 points à 6 mois de l'intervention.

## PATIENTS ET METHODE

Il s'agissait d'une étude ouverte prospective monocentrique (CHU de La Conception de Marseille, AP-HM), longitudinale intra sujet. Le projet s'est déroulé sur 12 mois. L'inclusion dans le protocole était proposée aux patients volontaires, atteints de ScS (diffuse ou limitée) souffrant d'un handicap facial. Les patients ont bénéficié d'un microlipofilling facial enrichi en PRP sous anesthésie générale. L'évaluation des patients a eu lieu à 7 jours pré-opératoires, 3 mois et 6 mois post-opératoires.

## RESULTATS

Treize patients ont été inclus. Le score MHISS moyen en préopératoire (T0) était de 29,5 points ( $\pm 8,7$ ). Lors de l'évaluation à 3 mois, on notait une amélioration du score de MHISS 4,8 points ( $p=0,021$ ). A 6 mois, le score moyen était de 22,5 ( $\pm 7,8$ ) soit une amélioration 6,5 points ( $p=0,016$ ). A la fin de l'étude, 82% des patients étaient satisfaits, voire, très satisfaits du résultat obtenu.

## CONCLUSION

L'étude a permis d'attester de l'efficacité avant-après du microlipofilling PRP dans une indication très précise : le traitement du handicap facial chez les patients souffrant de sclérodermie systémique.

## MOTS-CLES

Sclérodermie systémique, micro-greffe adipeuse, microlipofilling, protocole SCLEROFACE PRP.