



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



**Année: 2021**

**Thèse N°: 11**

# L'UTILISATION DES CELLULES SOUCHES ADIPEUSES DANS LA CHIRURGIE ESTHETIQUE ET REPARATRICE

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2021*

PAR

**Monsieur Amine EL MORER**

*Né le 11 Avril 1995 à Tétouan*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*

## Docteur en Médecine

**Mots Clés** : Les cellules souches adipeuses; Tissu adipeux; Fraction vasculaire stromale

**Membres du Jury** :

**Monsieur Malik BOULAADAS**

Professeur de Chirurgie Maxillo-faciale, Esthétique et Stomatologie

**Monsieur Samir EL MAZOUZ**

Professeur de Chirurgie Plastique et Esthétique

**Monsieur Jawad HAFIDI**

Professeur de Chirurgie Plastique et Esthétique

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



---

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

---



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen</i>	<b>Professeur Mohamed ADNAOUI</b>
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

*\* Enseignants Militaires*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <a href="#"><u>Clinique Royale</u></a>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <a href="#"><u>Doyen de la FMPR</u></a>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <a href="#"><u>Doyen de FMPO</u></a>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <a href="#"><u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u></a>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <a href="#"><u>Dir. du Centre National PV Rabat</u></a>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <a href="#"><u>Doyen de FMPT</u></a>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

\* *Enseignants Militaires*

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

**\* Enseignants Militaires**

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Abdesslam Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

**\* Enseignants Militaires**

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique

**\* Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie

*Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*

**\* Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale

**\* Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 Pr. AMHAJJI Larbi \*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 Pr. BALOUCH Lhoussaine \*  
 Pr. BENZIANE Hamid \*  
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine  
 Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 Pr. EL ABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid \*  
 Pr. ICHOU Mohamed \*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MAHI Mohamed \*  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. MRANI Saad \*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
 Pr. RABHI Monsef \*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 Pr. SIFAT Hassan \*  
 Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour \*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale  
 Radiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. AGADR Aomar \*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. AKHADDAR Ali \*

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie

**\* Enseignants Militaires**

Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen \*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
Pr. BOUI Mohammed \*  
Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
Pr. DOGHMI Kamal \*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamy  
Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine Interne *Directeur ERSSM*  
Physiologie  
Microbiologie  
Médecine Aéronautique  
Biochimie- Chimie  
Radiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice

**\* Enseignants Militaires**

Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Moutassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Anatomie Pathologique

### **Decembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha \*

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSghir Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale

**\* Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

\* **Enseignants Militaires**

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM \*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*  
Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique  
Gynécologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENZAOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

\* **Enseignants Militaires**

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

### **JUIN 2017**

Pr. ABBI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Immunologie

### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq \*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid \*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid \*  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah \*  
Pr. BASSIR RIDA ALLAH  
Pr. BOUATTAR TARIK  
Pr. BOUFETTAL MONSEF  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed \*  
Pr. BOUZELMAT Hicham \*  
Pr. BOUKHRIS Jalal \*

Néphrologie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-orthopédie

**\* Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib \*  
Pr. CHAHDI Hafsa \*  
Pr. CHERIF EL ASRI Abad \*  
Pr. DAMIRI Amal \*  
Pr. DOGHMI Nawfal \*  
Pr. EL LALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham \*  
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi \*  
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman \*  
Pr. EL KAOUI Hakim \*  
Pr. EL WALI Abderrahman \*  
Pr. EN-NAFAA Issam \*  
Pr. HAMAMA Jalal \*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib \*  
Pr. HJIRA Naoufal \*  
Pr. JIRA Mohamed \*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham \*  
Pr. MAHFOUD Tarik \*  
Pr. MEZIANE Mohammed \*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes \*  
Pr. MOUZARI Yassine \*  
Pr. NAOUI Hafida \*  
Pr. OBTEL Majdouline  
Pr. OURRAI Abdelhakim \*  
Pr. SAOUAB Rachida \*  
Pr. SBITTI Yassir \*  
Pr. ZADDOUG Omar \*  
Pr. ZIDOUEH Saad \*

Traumatologie-orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-réanimation  
Pharmacie Galénique  
Virologie  
Gynécologie-obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
O.R.L  
Dermatologie  
Médecine Interne  
Physiologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-réanimation  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-réanimation

**\* Enseignants Militaires**

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

*Mise à jour le 11/06/2020*

*KHALED Abdellah*

*Chef du Service des Ressources Humaines  
FMPR*

\* Enseignants Militaires



---

# *Dédicaces*

---



*A ma chère mère Mouna El Kabbaj*

*L'étoile qui éclaire ma vie, sans toi ma vie n'a aucun sens. Tu es ma source de tendresse, d'amour et de joie.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien-être.*

*Tu es le bras qui me tient lors de mes moments de faiblesse. Je n'oublierai jamais tes mots d'encouragement et d'enthousiasme durant les périodes difficiles.*

*Ce modeste travail représente le fruit de toutes tes peines et tous les efforts que tu as consacré à mon éducation et ma formation. En ce jour spécial, j'espère pouvoir réaliser l'un de tes rêves.*

*J'implore Dieu, tout puissant, de t'accorder une bonne santé, une longue vie et beaucoup de bonheur.*

## *A mon cher père Ali El Morer*

*Ma source d'inspiration et de résistance face aux difficultés de la vie.  
Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection  
et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir et être à la  
hauteur de ta confiance et de tes sacrifices.*

*Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu me portes depuis mon  
enfance.*

*Sans tes précieux conseils et ta générosité je n'aurais pas pu surmonter le  
stress de ces longues années d'étude. J'apprécie de tout cœur ton  
dévouement pour m'aider à réaliser ce grand objectif.*

*Ta façon de surmonter tout moment difficile en regardant toujours le bon  
côté des choses m'a énormément aidé à avancer vers l'avant. Tu m'a tant  
encouragé pour arriver à ce que j'en suis aujourd'hui.*

*Tu es et tu resteras pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon  
chemin.*

*Sans toi je ne suis rien je te dois tout. En ce jour, j'espère aussi participer à  
la réalisation de l'un de tes rêves.*

*Puisse Dieu t'accorder santé, bonheur, prospérité et longue vie afin que je  
puisse un jour combler de joie tes vieux jours.*

### ***A ma chère sœur Hind***

*Pour son dévouement, sa compréhension et sa tendresse, qui en plus de m'avoir encouragé tout le long de mes études, elle a pu partager avec moi les moments d'émotions lors de la réalisation de ce travail, m'a consacré beaucoup de son temps et sa disponibilité, et qui par son soutien, ses conseils et son amour, m'ont permis d'arriver jusqu'à ici car elle a toujours su croire en moi.*

*Merci pour ta présence inconditionnelle à chaque moment de ma vie, ton amour, tes encouragements permanents et ton soutien infailible.*

### ***A son mari Imad et leur petite princesse Nadine***

*Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon cœur.*

*Aucune phrase ne saurait exprimer l'affection et l'amour que j'ai pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur.*

### ***A mon cher petit frère Hicham***

*En souvenir des meilleurs moments que nous avons partagés durant notre enfance, pour toute l'affection qui nous unis, ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.*

*Intelligent que tu es, j'implore Allah de te réserver un avenir meilleur, plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.*

### ***A Mon cher grand père Ahmed El Morer***

*Si tu es mon grand-père, tu es également un deuxième père pour moi et c'est ce rôle que je souhaiterais honorer, ce rôle que tu as eu dans ma vie.*

*Je suis heureux de t'avoir près de moi et de te connaître. Tu es un homme que j'admire. Tu as su m'apporter toute l'affection d'un grand père et tu t'es bien occupé de moi depuis ma petite enfance.*

*J'ai appris à te connaître par tous ces événements qui nous ont rapprochés et j'y ai découvert un homme d'exception.*

*Par ces quelques lignes je voudrais exprimer tout l'amour que je te porte.*

***A Mes chères grand-mères paternelle Nafissa et maternelle Naziha,***

*Affables, honorables, aimables : vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Que ce modeste travail soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.*

*Que Dieu vous préserve santé et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.*

***A la mémoire de mon grand père maternel Mohamed El Kabbaj***

*Qui nous a quitté tôt quand j'avais 4ans et qui a été toujours dans mon esprit et mon cœur. J'aurais tant aimé que tu sois à mes cotés à ce jour.*

*Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière pour votre âme.*

### ***A mon oncle maternel Youssef***

*Aucune phrase ne saurait exprimer toute l'affection et l'amour que j'ai pour toi. Je suis reconnaissant pour ton soutien moral, ta disponibilité et ta serviabilité inconditionnelle pour moi et toute la famille.*

*Tu m'as servi de modèle de détermination et de persévérance pour trouver le chemin de la réussite.*

*Pour moi tu étais le grand frère et l'ami, j'espère être à la hauteur de l'image que tu as sur moi.*

*Que Dieu de protège toi et ta chère famille*

### ***A mon oncle paternel Abdelkrim***

*Ton attention et tes encouragements m'ont toujours aidé à aller de l'avant.*

*Je te suis très reconnaissant et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse depuis mon enfance.*

*Puisse Dieu, le Très Haut, accorder à toi et à ta petite famille santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

*A ma chère tante Dorayd*

*Merci pour tout l'amour avec lequel tu m'as toujours entouré, que ces quelques mots témoignent des sentiments tendres et chaleureux que j'éprouve pour toi.*

*Que tu trouves ici l'expression de mon attachement avec tous mes souhaits de bonheur et de santé.*

*Que dieu te bénisse toi et ta petite famille.*

*A mes chers Cousins et cousines*

*Yasmine Zaid Anas*

*Kenza Ghada Sara*

*Radia*

*Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.*

*Que Dieu leur apporte le bonheur, les aide à réaliser tous leurs vœux et leur offre un avenir plein de succès.*

*Je n'imagine pas un monde sans vous. je vous aime.*

*A tous mes amis*

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables  
que nous avons passés ensemble.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond  
et mon affection la plus sincère.*

*Avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.*



---

# *Remerciements*

---



***A notre maître et président de jury de thèse,  
Monsieur le professeur Boulaadas Malik  
Chef de service de chirurgie maxillo-faciale, esthétique et stomatologie  
C.H.U Ibn Sina Rabat***

*Mes sincères remerciements pour bien vouloir présider notre jury de thèse,  
vous nous offrez le grand honneur et le grand plaisir.*

*Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous  
un modèle d'éducateur.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre gratitude et notre  
profond respect.*

***A notre maître et rapporteur de thèse***  
***Monsieur le Professeur El Mazouz Samir***  
***Professeur de chirurgie plastique et esthétique***  
***C.H.U Ibn Sina Rabat***

*Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce sujet. Votre modestie et votre simplicité font de vous en plus de vos qualités professionnelles, une référence de bon sens de compétence et une fierté pour notre ville de Tétouan.*

*La gentillesse et la bienveillance d'un grand frère avec lesquelles vous avez guidé mes pas dans ce travail ont suscité ma bonne volonté de donner de mon mieux.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma haute considération, ma profonde reconnaissance et ma sincère gratitude.*

*Je vous remercie de tout mon cœur cher professeur.*

***A notre maître et juge de thèse***  
***Monsieur le professeur Hafidi Jawad***  
***Professeur de chirurgie plastique et esthétique***  
***C.H.U Ibn Sina Rabat***

*La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail nous réjouit.*

*Veillez accepter ce travail maître, en gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.*

*C'est avec respect et sincérité que nous vous remercions.*



---

## ***Liste des abréviations***

---



## Abréviations

<b>ACI</b>	: Implantation de chondrocytes autologues
<b>AD-MSC</b>	: Adipose derived mesenchymal stem cells
<b>ADSC-ASC</b>	: Adipose derived stem cells
<b>AM</b>	: les adipocytes médullaires
<b>ASP</b>	: Acylation Stimulating Protein
<b>BCS</b>	: Breast Conservatrice Surgery
<b>bFGF</b>	: basic Fibroblast Growth Factor
<b>BMP</b>	: Protéine morphogénétique osseuse
<b>BMSC</b>	: Bone Marrow Stem Cell
<b>CAL</b>	: Cell-assisted lipotransfert
<b>CFU-F</b>	: Colony-Forming Unit – Fibroblasts
<b>CMH-II</b>	: marqueurs de classe II du complexe d'histocompatibilité
<b>CSHs</b>	: Cellules souches hématopoïétiques
<b>CSMs</b>	: Cellules souches mesenchymateuses
<b>CSP</b>	: Cellules Souches Pluripotentes
<b>DS</b>	: Sclérodémie Cutanée Diffuse
<b>DT2</b>	: Diabète de type 2
<b>ECM</b>	: Matrice extra cellulaire
<b>ES</b>	: Souches embryonnaires
<b>ESC</b>	: Cellules souches embryonnaires
<b>FBS</b>	: Fetal bovine serum
<b>FDA</b>	: Food and drug Administration
<b>HBSS</b>	: solution saline équilibrée de Hank
<b>IFATS</b>	: International Fat Applied Technology Society
<b>IGF-1</b>	: Insulin Growth Factor 1
<b>IL-6</b>	: Interleukin-6
<b>IMC</b>	: Indice de masse corporelle

<b>iPSC</b>	: <i>induced pluripotent stem cells</i>
<b>ISCT</b>	: Société internationale de thérapie cellulaire
<b>IV</b>	: intra-veineuse
<b>LS</b>	: Sclérodémie Cutanée limitée
<b>MAGL</b>	: Monoacylglycérol lipase
<b>MCSF</b>	: Macrophage Colony-Stimulating Factor
<b>MSI</b>	: Instabilité Micro Satellite
<b>PBS</b>	: Phosphate Buffered Saline
<b>PNI</b>	: Peripheral nerve injury
<b>RCS</b>	: Raynaud Condition Score
<b>SDF-1</b>	: facteur 1 dérivé du stroma
<b>SFDA</b>	: State Food and Drug Administration Of China-SC : Cellules de Schwann
<b>SHAQ</b>	: Scleroderma Health Assessment Questionnaire
<b>SVF</b>	: Fraction stromale vasculaire
<b>T2DM</b>	: Type 2 Diabetes Melitus
<b>TA</b>	: Tissu adipeux
<b>TAB</b>	: Tissu adipeux blanc
<b>TABr</b>	: Tissu adipeux brun
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	: Transforming Growth Factor Beta 1
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tumor Necrosis Factor $\alpha$
<b>TRH</b>	: hormone thyroïdienne
<b>UCP1</b>	: UnCoupling Protein 1
<b>VEGF</b>	: Vascular Endothelial Growth Factor



---

## ***Liste des illustrations***

---



## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Développement de l'œuf jusqu'au stade blastocyste .....	4
<b>Figure 2</b> : L'illustration d'un blastocyste humain .....	5
<b>Figure 3</b> : La différenciation des cellules pluripotentes en d'autres types cellulaires .....	6
<b>Figure 4</b> : Origine des cellules souches.....	7
<b>Figure 5</b> : La multipotence des CSMs.....	10
<b>Figure 6</b> : Auto-renouvellement symétrique et asymétrique au cours de la prolifération .....	12
<b>Figure 7</b> :Auto-renouvellement asymétrique des cellules souches .....	13
<b>Figure 8</b> : Hiérarchie des cellules souches en fonction du potentiel de différenciation. ....	14
<b>Figure 9</b> : Les différents processus cellulaires survenant à partir de cellules souches embryonnaires. Crédits : Stéphanie Guernon .....	15
<b>Figure 10</b> : Représentation schématique du mouvement et du retour des cellules souches dans le corps en réponse aux facteurs de croissance et / ou chimiokines qui sont administrés artificiellement ou libérés par le tissu en réponse à une blessure ou une inflammation.....	16
<b>Figure 11</b> : Composition du tissu adipeux blanc. ....	19
<b>Figure 12</b> : Répartition de la graisse au niveau rénale .....	20
<b>Figure 13</b> :Tissu graisseux du sein .....	20
<b>Figure 14</b> : hypertrophie et hyperplasie adipocytaire.....	21
<b>Figure 15</b> :Différents types cellulaires de la moelle osseuse .....	22
<b>Figure 16</b> : Répartition des TA brun et blanc chez l'adulte humain .....	27
<b>Figure 17</b> : Localisation anatomique du tissu adipeux épïcardique, péricardique et périaortique entourant le cœur .....	27
<b>Figure 18</b> : La différence constitutionnelle entre la cellule adipeuse blanche et brune .....	28
<b>Figure 19</b> : Les coussinets adipeux de la paupière supérieure et inférieure .....	29
<b>Figure 20</b> : La production de la leptine est relative aux réserves énergétiques .....	31
<b>Figure 21</b> : Différents rôles de la leptine .....	33

<b>Figure 22</b> : Zones de prélèvement de la graisse.....	36
<b>Figure 23</b> : Principe de la méthode Puregraft.....	37
<b>Figure 24</b> : Composition cellulaire de la SVF .....	41
<b>Figure 25</b> : Propriétés biologiques et potentiels thérapeutiques des ASC .....	43
<b>Figure 26</b> : Isolement des ADSC .....	47
<b>Figure 27</b> : Le système Cytori Celution .....	51
<b>Figure 28</b> : Le système GID SVF .....	52
<b>Figure 29</b> : Le système Genesis Icellator .....	53
<b>Figure 30</b> : Le système Sepax.....	54
<b>Figure 31</b> : Le système Lipokit.....	55
<b>Figure 32</b> :Le système StromaCell.....	56
<b>Figure 33</b> : Réinjection de la graisse autologue au niveau des seins .....	58
<b>Figure 34</b> : Zones de greffe des cellules de graisse .....	59
<b>Figure 35</b> : Lipotransfert assisté par cellule .....	60
<b>Figure 36</b> : Rajeunissement de la peau et amélioration du volume avec l'injection de Micro Superficial Enhanced Fluid Fat .....	62
<b>Figure 37</b> : Rajeunissement de la main par les cellules souches .....	63
<b>Figure 38</b> : Avant et après 4 mois de Mesogreffe.....	65
<b>Figure 39</b> : Cicatrisation des plaies par les cellules souches adipeuses .....	66
<b>Figure 40</b> : Syndrome de Parry-Romberg .....	67
<b>Figure 41</b> :: Prise en charge d'un ulcère diabétique chronique au niveau du genou à l'aide d'une thérapie à base de cellules souches adipeuses et d'une éponge de collagène .....	70
<b>Figure 42</b> : La main sclérodermique. Dans la sclérodermie, Les doigts se déforment à cause de l'accumulation anormale de tissu fibreux, responsable de la perte de leur mobilité.....	71

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> Sécrotome des ASC .....	44
<b>Tableau II:</b> Résumé des méthodes d'isolement des SVF.....	49



---

# *Sommaire*

---



<b>Rappel</b> .....	1
I- Les cellules souches .....	2
1-Définition .....	2
2-Les cellules souches embryonnaires .....	2
2-1 Définition .....	2
2-2-Obtention des cellules souches embryonnaires .....	3
3-Les différents types de cellules souches .....	4
3-1- Les cellules souches totipotentes .....	4
3-2-Les cellules souches pluripotentes .....	5
3-3-Les cellules souches multipotentes .....	6
3-4-Les cellules souches unipotentes .....	8
4-Les cellules souches mésenchymateuses .....	9
5-Les différents caractéristiques des cellules souches .....	11
II-Tissu adipeux .....	17
1-Definition .....	17
2-Les différents types de tissu adipeux .....	17
2-1. Tissu adipeux blanc (TAB) .....	17
2-1.1 TAB de structure.....	19
2-1.2 TAB de réserve .....	21
2-1.3 TAB de la moelle osseuse.....	22
2 –2Tissu adipeux brun (TABr) .....	23
3-Fonctions du tissu adipeux .....	29
3.1- Protection physique et thermogénèse .....	29
3.2- Emmagasiner d'énergie et métabolisme des lipides .....	30
3.3- Organe endocrine .....	30
4-Lipofiling .....	35
<b>Les cellules souches adipeuses</b> .....	39
I-Définition des ASC .....	40

II-Phénotype des ASC .....	41
III-Propriétés et potentiels thérapeutiques des ASC .....	42
1- Sécrétome des ASC .....	43
2-Multipotentialité .....	45
3-Propriétés immunomodulatrices .....	45
IV- Les techniques d'isolement des cellules souches adipeuses et ses différents systèmes .....	46
1-L'isolement enzymatique .....	46
2-L'isolement mécanique .....	48
3-Les systèmes d'isolement automatiques/semi automatiques .....	50
<b>Les applications des cellules souches adipeuses .....</b>	<b>57</b>
I- Les applications des cellules souches dans la chirurgie esthétique : .....	58
1-Augmentation mammaire : .....	58
2-Rajeunissement de la peau : .....	60
3-Rajeunissement du visage : .....	62
4-Rajeunissement de la main : .....	63
5-ADSC pour l'alopécie .....	64
II- Les applications des cellules souches dans la chirurgie réparatrice .....	65
1-Cicatrisation des plaies .....	65
2- Syndrome de Parry-Romberg .....	67
3-Reconstruction mammaire post-oncoplastique .....	68
4-Les ulcères du pied diabétique .....	68
5-Sclérodermie .....	71
6-Cicatrisation des plaies de brûlures .....	72
<b>Discussion .....</b>	<b>73</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>82</b>
<b>Résumés .....</b>	<b>84</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>88</b>



---

# *Rappel*

---



## **I- Les cellules souches :**

### **1- Définition :**

Les cellules souches sont des cellules non différenciées susceptibles de s'auto-renouveler indéfiniment afin de maintenir une réserve permanente pour l'organisme. Dès le début de la vie, ils ont la capacité de se développer en de nombreux types cellulaires différents.

Cependant, les cellules souches servent de système de réparation interne dans de nombreux tissus et se divisent presque indéfiniment pour réapprovisionner le pool de cellules souches. Au cours de sa division, chaque nouvelle cellule est capable de rester une cellule souche ou de devenir un autre type de cellule avec une fonction plus spécialisée, telle une cellule musculaire, un globule rouge, une cellule de tendon ou une cellule de cerveau.

Le terme de « cellules souches somatiques » est largement préféré chez certains auteurs que celui de cellules souches adultes, puisqu'elles sont aussi présentes chez les enfants.

Ces cellules ont le potentiel de générer in vitro des cellules spécialisées à partir de l'organe dont elles ont été extraites, et peuvent aboutir à la formation de cet organe.

### **2-Les cellules souches embryonnaires :**

#### **2-1 Définition :**

Chez l'Homme, les cellules souches embryonnaires (ES) émanent du bouton embryonnaire qui constitue la masse cellulaire interne du blastocyste préimplantatoire.

Au stade de blastocyste (5ème jour de développement), toutes les cellules de la masse interne du blastocyste sont des cellules pluripotentes, vu qu'elles peuvent donner lieu à tous les feuilletts embryonnaires (mésoblaste, endoblaste, ectoblaste), les tissus dérivant et les cellules germinales.

## 2-2-Obtention des cellules souches embryonnaires :

Les cellules souches embryonnaires ont le plus grand pouvoir parmi toutes les cellules souches pluripotentes. Elles peuvent se développer en n'importe quel type de cellules du corps humain. En novembre 1998, c'était la première fois que les cellules souches embryonnaires humaines ont été cultivées. Actuellement, il existe trois méthodes différentes pour isoler les cellules souches embryonnaires :

→ Embryons provenant de fécondations in vitro :

On les prélève des blastocystes (l'embryon au stade des 100 cellules) devenus surnuméraires lors de fécondations in vitro (en éprouvette). On parle dans ce cas d'embryons qui étaient destinés à une insémination artificielle mais qui, pour de différentes raisons, n'ont pas pu être utilisés – peut-être parce que la femme est décédée, tombée malade ou a changé d'avis.

→ Embryons avortés ou expulsés prématurément :

Les cellules germinales primaires (cellules précurseurs de l'ovule et des spermatozoïdes) sont isolées du fœtus expulsés prématurément ou avortés puis on les amène à produire des cellules souches.

→ Transfert nucléaire (clonage thérapeutique) :

Le noyau (contenant le matériel génétique) d'un ovule fécondé est enlevé et échangé par le noyau d'une cellule spécialisée du corps (cellule d'un patient donneur). Le développement de l'ovule est stimulé par une courte décharge. Suite à de nombreuses divisions cellulaires, l'ovule évolue en blastocyste grâce auquel on pourra isoler des cellules souches embryonnaires. Génétiquement parlant ces cellules seront identiques à celles du donneur. De ce fait, après la transplantation le système immunitaire du patient ne les rejettera pas. Cette technique est nommée «transfert nucléaire» ou «clonage thérapeutique» .

Ces cellules sont ainsi isolées à des fins thérapeutiques, particulièrement pour le traitement de maladies du système hématopoïétique ainsi que pour la régénération de tissus ou d'organes.

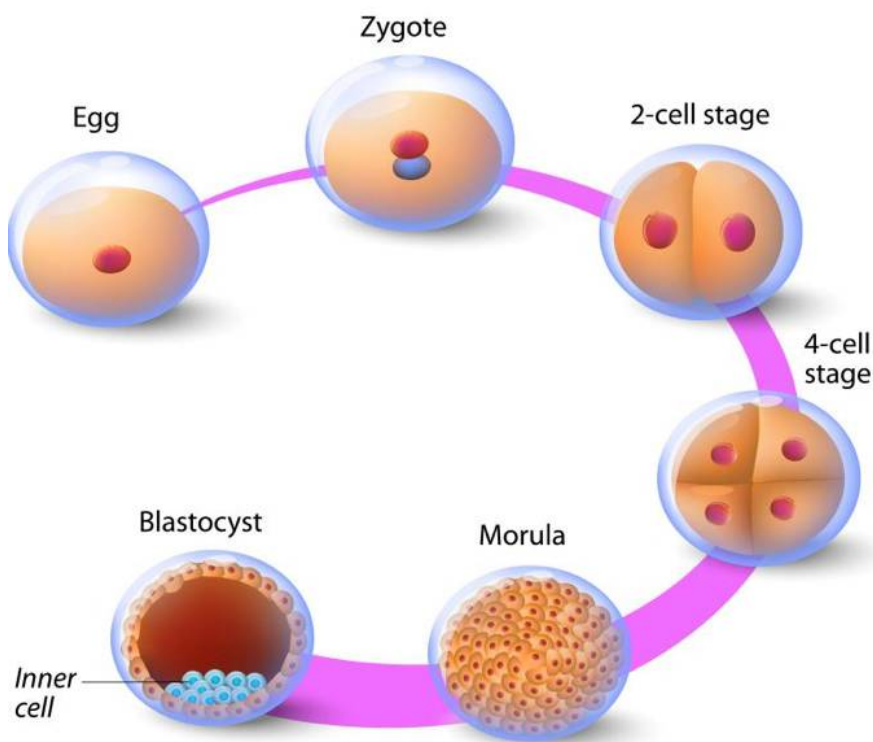
### 3-Les différents types de cellules souches :

En se basant sur leur potentiel de différenciation, les cellules souches peuvent être classées en quatre catégories :

#### 3-1- Les cellules souches totipotentes :

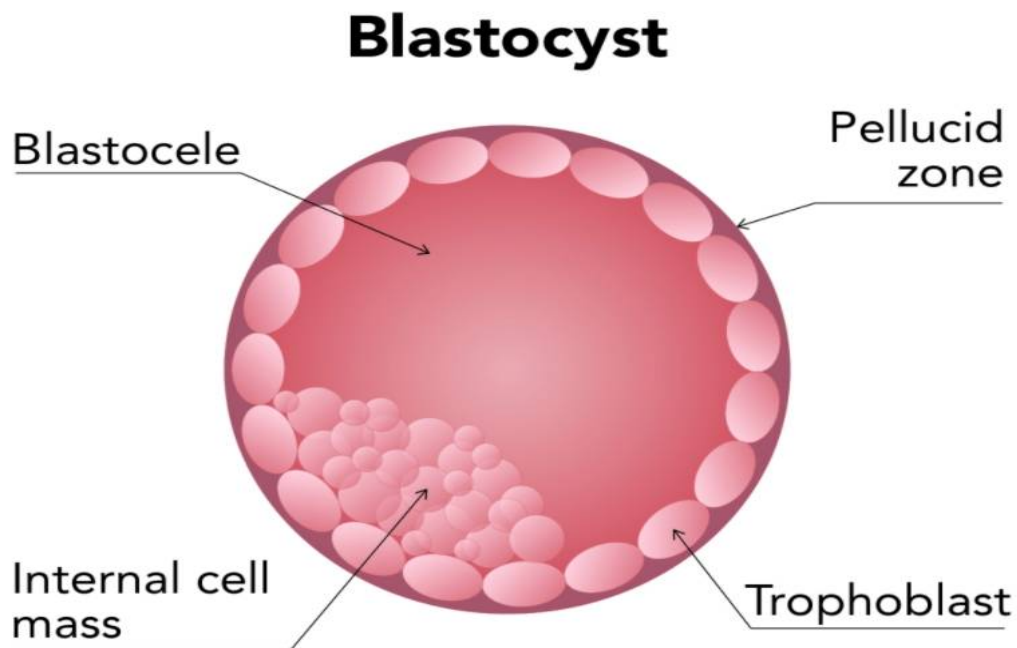
Les cellules souches totipotentes, (toti = tout, potentes = puissantes) ont le plus fort pouvoir de différenciation, pouvant donner lieu à n'importe quel type cellulaire, donc à un organisme entier.

Les premières divisions aboutissent à la formation des blastomères (d'abord 2, puis 4, etc.), à partir d'une douzaine de blastomères la cellule-œuf prend la forme d'une petite mûre, appelée morula dans laquelle les cellules sont seulement juxtaposées, indépendantes les unes des autres et constituent le blastocyste qui se développe dès le 4<sup>o</sup> jour.



**Figure 1** : Développement de l'œuf jusqu'au stade blastocyste (1)

Au cours de la segmentation, il va générer une masse interne (bouton embryonnaire) comportant entre 70 et 100 cellules non identiques : macromères et micromères. Les premiers blastomères sont totipotents, comme le zygote mais cette totipotence s'amenuise progressivement à partir du stade morula pour devenir pluripotents au 7<sup>e</sup> jour.



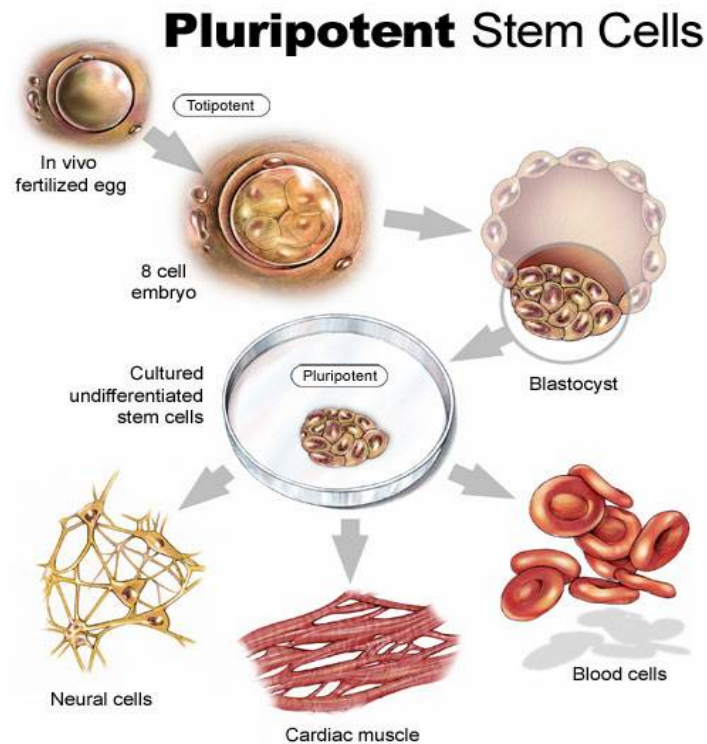
**Figure 2 :** L'illustration d'un blastocyste humain (2)

### 3-2-Les cellules souches pluripotentes :

Les cellules souches pluripotentes (pluri = plusieurs, potentes = puissantes): sont présentes au stade blastocyste 5 à 7 jours après la fécondation de l'œuf.

Ils ont l'aptitude de se différencier en toutes les cellules de l'embryon à proprement dit, mais non en cellules des tissus de soutien extra-embryonnaire (placenta et membrane vitelline). Donc, peuvent poursuivre leur développement en un organisme entier in utero. Elles constituent le bouton embryonnaire de l'embryon préimplantatoire (nommé aussi le blastocyste) lors du développement embryonnaire.

En effet, les cellules du bouton embryonnaire peuvent se diviser de façon continue et conserver encore leur potentialité de se différencier en tous les types de cellules du corps lorsqu'elles sont prélevées du blastocyste et cultivées en boîte. Ce sont les cellules souches embryonnaires.



**Figure 3** : La différenciation des cellules pluripotentes en d'autres types cellulaires (3)

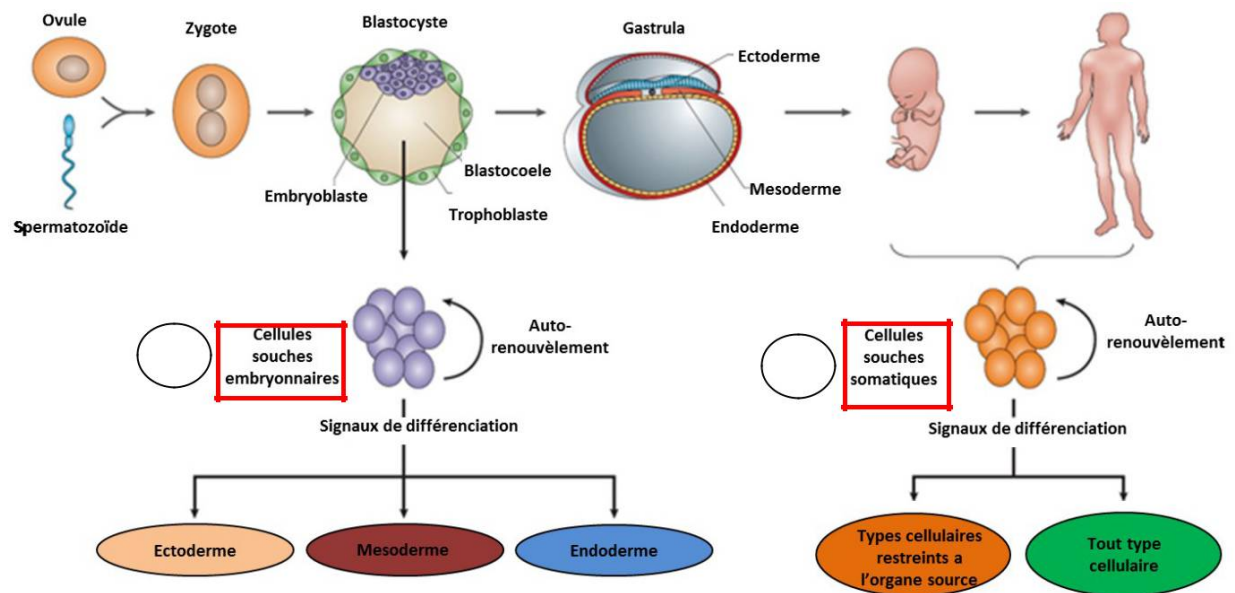
Dans l'embryon, les cellules du bouton embryonnaire se différencient en trois feuillets embryonnaires : le mésoderme, l'ectoderme et l'endoderme. Ces feuillets embryonnaires continuent de se développer en tous les types de cellules du fœtus et finalement, en un organisme mature.

### 3-3-Les cellules souches multipotentes :

Les cellules souches multipotentes donnent naissance à plusieurs types de cellules. Il existe deux catégories de cellules multipotentes : les cellules souches fœtales et les cellules souches adultes.

Les cellules souches fœtales apparaissent à un stade plus avancé (fœtus de 5-9 semaines) et sont utilisées à partir de tissus fœtaux isolés d'un fœtus suite à un avortement. Comme les tissus adultes, les tissus fœtaux contiennent des cellules souches : néanmoins, ils contiennent des quantités proportionnellement plus importantes.

Contrairement aux cellules souches embryonnaires, les cellules souches fœtales sont déjà engagées dans un programme de différenciation. Les cellules souches adultes sont présentes chez l'individu après la naissance, dans la majorité des tissus humains mais leurs potentialités sont plus restreintes que celles des cellules souches embryonnaires. Elles jouent un rôle essentiel : celui de réparer et de régénérer.



**Figure 4 :** Origine des cellules souches. (4)

**A. Cellules souches embryonnaires provenant du blastocyste**

**B. Cellules souches adultes, formées durant le développement fœtal et présentes dans le corps adulte**

Une cellule souche tissulaire somatique assure l'homéostasie, en d'autres termes, elle assure le maintien physiologique d'un organe ou d'un tissu, en remplaçant les cellules mortes, naturellement ou après une lésion, garantissant ainsi la pérennité de la fonction de l'organe pendant la vie d'une personne. Elle accomplit cette fonction, d'une part à travers la multiplication à l'identique (ce qui évite le tarissement du réservoir de cellules souches), d'autre part à travers la différenciation, acquérant ainsi les caractéristiques du tissu à réparer.

Durant toute notre vie, les cellules souches adultes du sang, de la peau, des intestins fonctionnent en permanence. Alors que d'autres organes, tels le cœur et le pancréas, ne contiennent pas de cellules souches adultes ainsi ils n'ont aucune possibilité de se régénérer en cas de lésion.

Au contraire des cellules souches embryonnaires, ces cellules ne soulèvent pas de questions éthiques et font ainsi l'objet d'un nombre croissant d'études.

### **3-4-Les cellules souches unipotentes :**

Les cellules souches unipotentes ont le plus faible potentiel de différenciation. Une cellule unipotente donne un seul type cellulaire, ces cellules émanent de cellules multipotentes en train de se différencier dans un lignage spécifique pour donner des cellules progénitrices, comme les préadipocytes. Toutefois, la présence de nouveaux phénomènes biologiques, à l'instar de la dédifférenciation et la trans-différenciation laissent penser qu'il est rarement probable que des cellules puissent être totalement unipotentes.

En plus, même si elles ont un potentiel limité de différenciation, les cellules unipotentes ont la propriété importante d'auto-renouvellement et le potentiel de traitement des lésions et des maladies. La greffe de peau pour les grands brûlés est un exemple d'utilisation de ces cellules.

#### **4-Les cellules souches mésenchymateuses :**

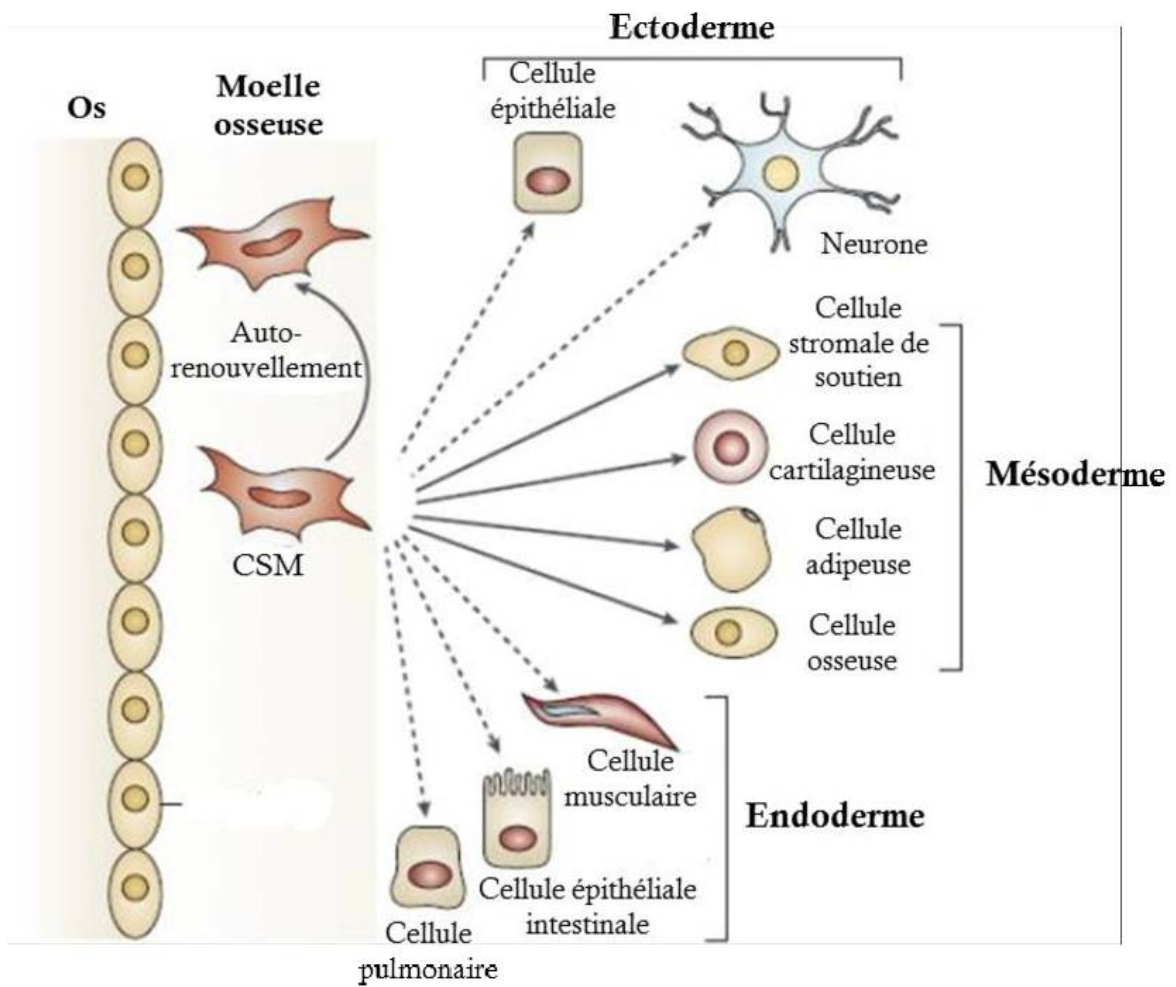
Alexander Friedenstein était le premier à avoir identifier et isoler les CSMs à partir de la moelle osseuse et constatera la présence d'une colonie cellulaire de morphologie fibroblastique adhérente au plastique à partir de cellules stromales de la moelle osseuse de rongeurs. A ce titre, il a démontré que ce type cellulaire est capable de former une colonie in vitro, qu'il a nommée Colony-Forming Unit-Fibroblasts (CFU-F) et qui pouvait développer, après injection sous la capsule rénale, du tissu fibreux, de l'os et de la moelle osseuse(5).

En 1988, Owen a conclu que ces cellules ont le potentiel d'auto-renouvellement et de différenciation caractéristiques des cellules souches(6). En 1991, afin de caractériser ce type de cellules à l'origine du stroma médullaire, de l'os, du cartilage et des fibroblastes, Caplan a introduit le nom de cellules souches mésenchymateuses (CSMs) (7) .

La démonstration in vivo d'auto-renouvellement des CSMs arrivera beaucoup plus tard en 2007 avec le travail de l'équipe de P.Bianco (8) .

Les CSMs évoluent normalement en cellules mésodermiques, notamment en ostéoblastes, chondroblastes, adipocytes ou fibroblastes(9) ; comme elles peuvent donner lieu à des cellules matures qui proviennent des trois feuillet embryonnaires tout en ajoutant de facteurs spécifiques in vitro (agents déméthylants de l'ADN). Des cellules spécialisées du feuillet ectodermique(10), neuroectodermique(11)., et endodermique (12) peuvent ainsi être obtenues (Figure 5).

Même si depuis toujours l'origine des CSMs était le mésoderme, il a été démontré par la suite qu'au niveau embryonnaire, elles dérivait de différentes sources embryonnaires et notamment du neuroépithélium de la crête neurale(13) . Ces CSMs seraient particulièrement impliquées dans l'établissement des niches médullaires de cellules souches hématopoïétiques (CSHs)(14)



**Figure 5 :** La multipotence des CSMs.

Les flèches pleines correspondent aux différenciations classiques des CSMs en cellules mésodermiques. Les flèches en pointillé montrent les différenciations non classiques des CSMs (15)

## 5-Les différents caractéristiques des cellules souches :

--L'auto-renouvellement :est la caractéristique des cellules souches de maintenir leurs potentialités au fil des générations en se proliférant .(16)

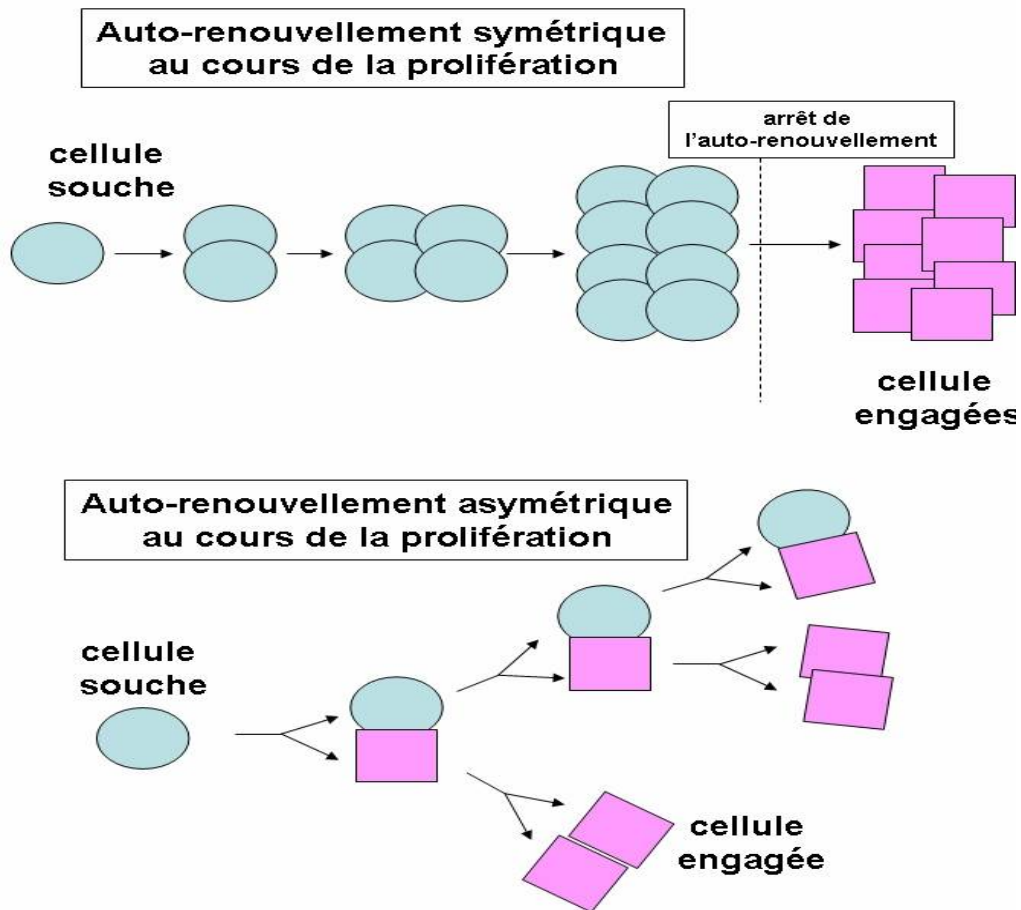
Deux types d'auto-renouvellement sont possibles, symétrique ou asymétrique.

-- Modèle symétrique :

Dans le modèle « symétrique », chaque cellule souche/progénéateur se divise et aboutit à la formation de deux cellules filles identiques et équivalentes entre elles mais également par rapport à la cellule mère (divisions homoplastiques).

Lorsque les signaux contrôlant positivement l'auto-renouvellement viennent à manquer ou lorsque des signaux contrôlant positivement la détermination apparaissent, l'ensemble des cellules souches s'engagent alors vers la différenciation (engagement symétrique).

A titre de clarification, in vitro, les cellules ES s'auto-renouvelleraient et s'engageraient de façon symétrique (17)



**Figure 6 :** Auto-renouvellement symétrique et asymétrique au cours de la prolifération (18)

--Modèle asymétrique :

Il existe deux modèles asymétriques : stochastique ou déterministe.

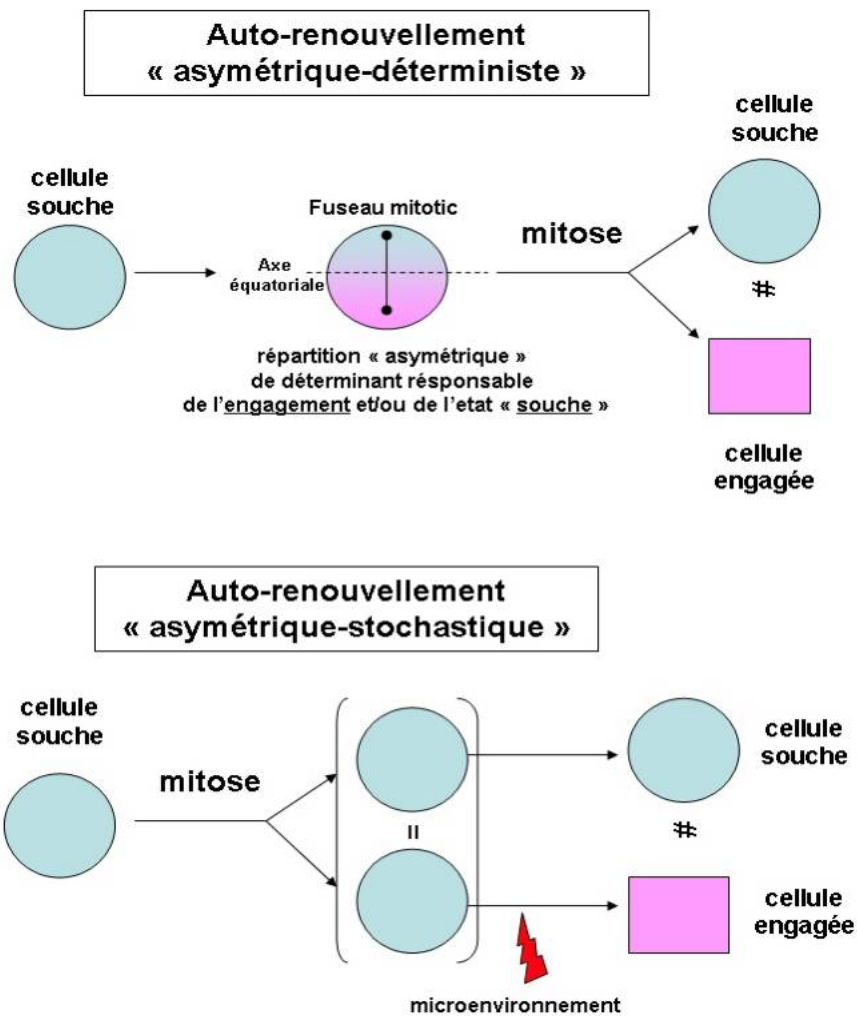
\*\* Modèle asymétrique-déterministe :

Dans le modèle asymétrique-déterministe, avant la cytodivision, une molécule assurant l'auto-renouvellement et/ou l'engagement aura une localisation/production subcellulaire importante dans l'un des deux pôles de la cellule. De ce fait, les deux cellules filles résultantes auront un phénotype distinct et ainsi elles n'auront pas le même sort. La nature de la molécule ainsi distribuée peut-être protéique, voire même l'ADN génomique nucléaire.

**\*\* Modèle asymétrique-stochastique :**

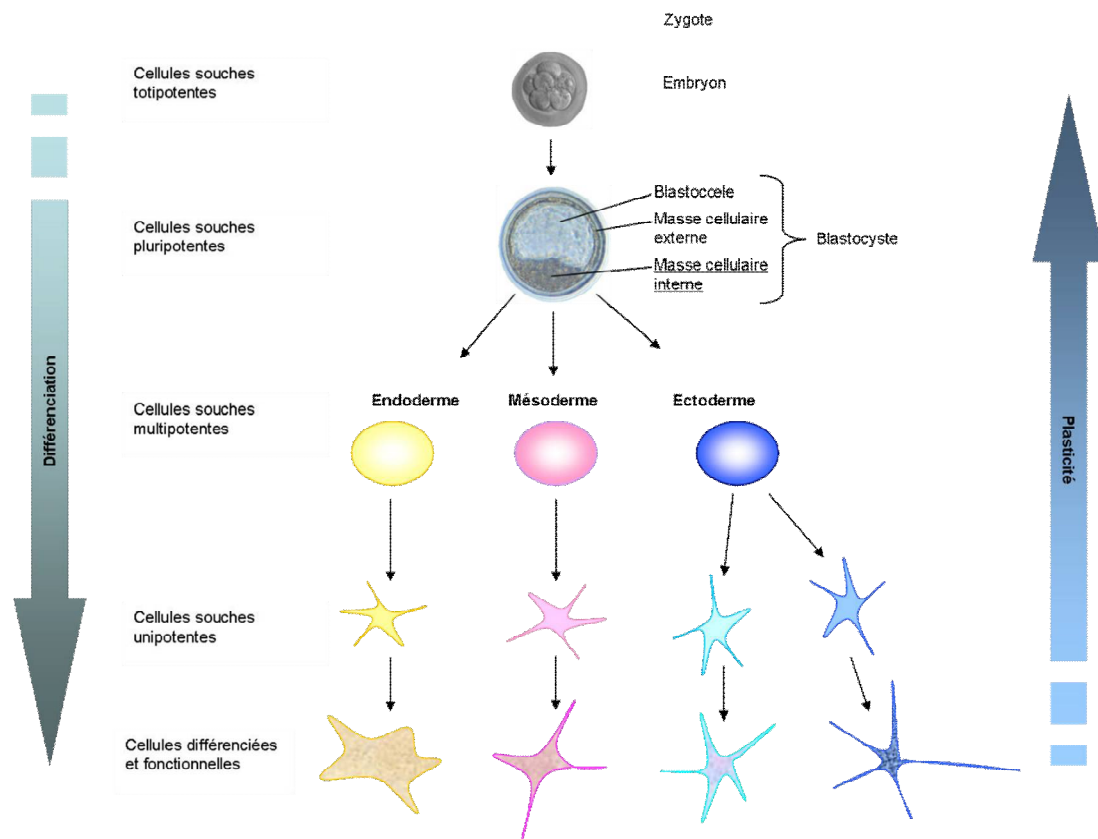
Le modèle asymétrique-stochastique, est en fait un auto-renouvellement symétrique puisque les deux cellules filles résultantes sont équivalentes et similaires, mais un microenvironnement différent conduit l'une vers l'auto-renouvellement et/ou l'autre vers la différenciation .

Si au contraire, le microenvironnement est le même, les deux cellules filles auront le même destin (différenciation, ou auto-renouvellement).



**Figure 7 :**Auto-renouvellement asymétrique des cellules souches (19)

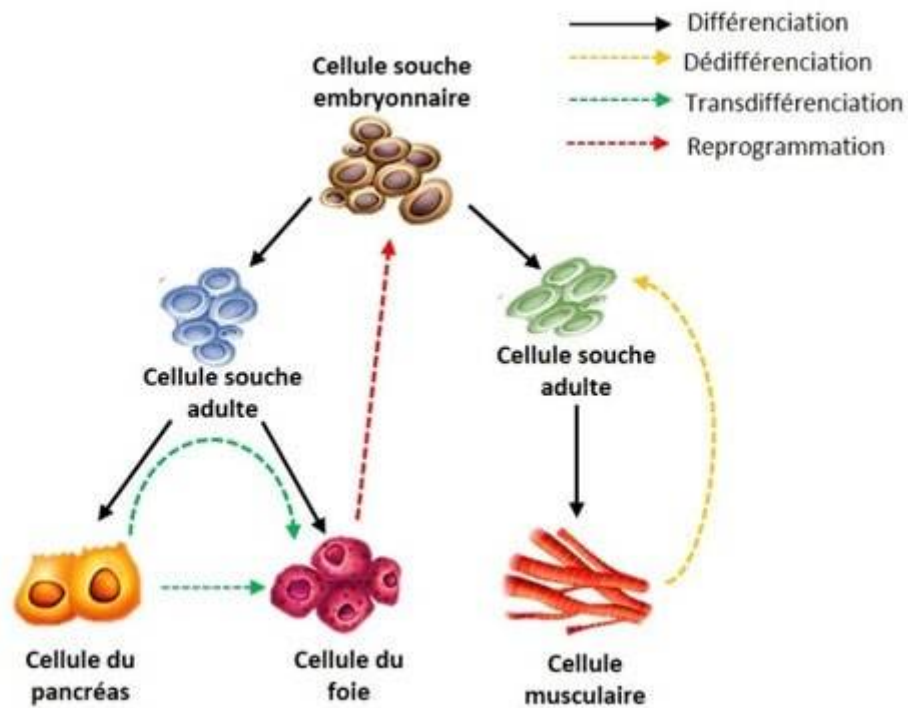
**--Différenciation:** est la capacité à se différencier en cellules constituant les tissus dérivés des trois feuillets primaires formés au cours de la gastrulation (endoderme, ectoderme et mésoderme), ainsi qu'en cellules des lignées germinales.



**Figure 8 :** Hiérarchie des cellules souches en fonction du potentiel de différenciation.

Tous les organes dérivent de ces **trois feuillets embryonnaires** : l'endoderme constitue les muqueuses des systèmes digestif, respiratoire et urogénital ainsi que les glandes associées ; l'ectoderme forme le système nerveux et l'épiderme de la peau ; alors que le mésoderme sera à l'origine de presque tout le reste.

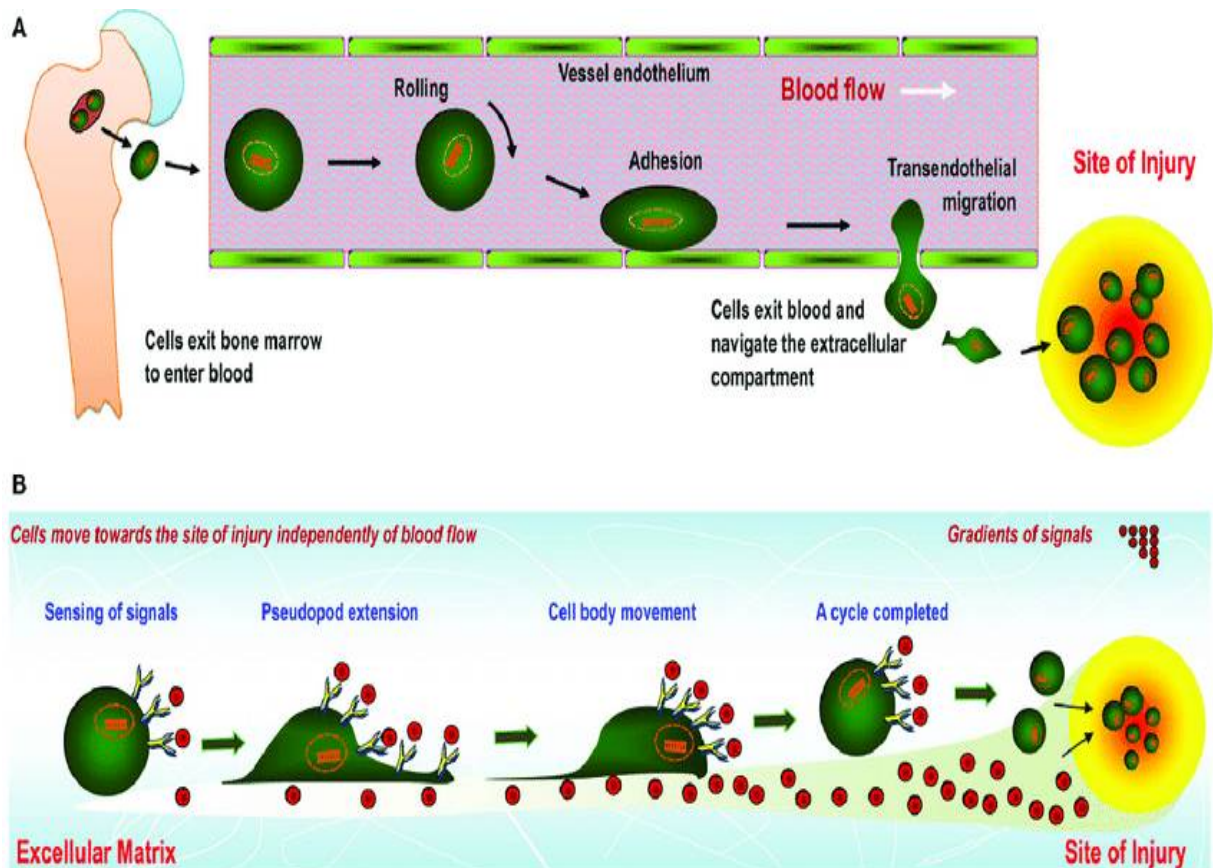
**--Plasticité:** L'aptitude à se transformer en cellules tissulaires complètement différentes de la source, ainsi les cellules souches adultes déjà engagées dans une voie tissulaire peuvent changer leur potentiel par transdifférenciation, ou alors par reprogrammation après dédifférenciation. (20)



**Figure 9 :** Les différents processus cellulaires survenant à partir de cellules souches embryonnaires.

Crédits : Stéphanie Guernon (21)

**--Homing :** Le potentiel d'être attiré par les tissus qui doivent être régénérés. Les cellules souches migrent ainsi vers le site de lésion et s'y installent. Ce pouvoir représente encore la capacité des cellules souches qui répondent et s'adaptent à leur environnement, pour se sentir en fin de compte « comme chez elles ».



**Figure 10 :** Représentation schématique du mouvement et du retour des cellules souches dans le corps en réponse aux facteurs de croissance et / ou chimiokines qui sont administrés artificiellement ou libérés par le tissu en réponse à une blessure ou une inflammation.(22)

(A) Les cellules sont mobilisées à partir de la moelle osseuse et pénètrent dans le sang. Elles circulent vers un site cible éloigné et quittent finalement les systèmes microvasculaires via une cascade d'adhérences à plusieurs étapes. (B) Les cellules naviguent de manière extravasculaire à travers le compartiment extracellulaire pour atteindre un site blessé et participer à la régénération tissulaire

## **II-Tissu adipeux :**

### **1-Definition :**

Le tissu adipeux (TA) est parmi les tissus les plus abondants du corps humain. Les adipocytes blancs sont le principal constituant et représente environ 20 à 30% du poids corporel de la femme et 15 à 20% de celui de l'homme (23). Alors que chez une personne maigre, celui-ci peut aller jusqu'à 15 à 25% du poids total et à 50% dans les cas d'obésité morbide.

Il se développe durant le dernier trimestre de la vie intra-utérine et dérive du feuillet mésodermique de l'embryon, présent en grande quantité chez les mammifères. Celui-ci est surtout connu pour permettre de survivre à des épisodes d'apports caloriques limités en emmagasinant de l'énergie excédentaire sous forme de lipides lors des périodes d'abondance. Les adipocytes, principal constituant du tissu adipeux, grâce à leur machinerie enzymatique appropriée, ils sont les seules cellules spécialisées et parfaitement adaptées pour accumuler les lipides sans pour autant exposer leur intégrité fonctionnelle(24).

Il existe deux types de tissus adipeux, le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun (25).

### **2-Les différents types de tissu adipeux :**

#### **2-1. Tissu adipeux blanc (TAB) :**

Le TA blanc, le plus connu, se trouve dans l'hypoderme et provient de la lignée mésodermique. Il est constitué des adipocytes blancs reconnus comme cellules spécialisées, ces adipocytes sont des cellules sphériques de grande taille, de diamètre variant entre 50 et 150 micromètres. Ces cellules contiennent une grosse et unique vacuole lipidique entourée d'une fine couronne de cytoplasme, un noyau et autres organites comme les mitochondries, les réticulums endoplasmiques granuleux et lisses ainsi que l'appareil de Golgi.

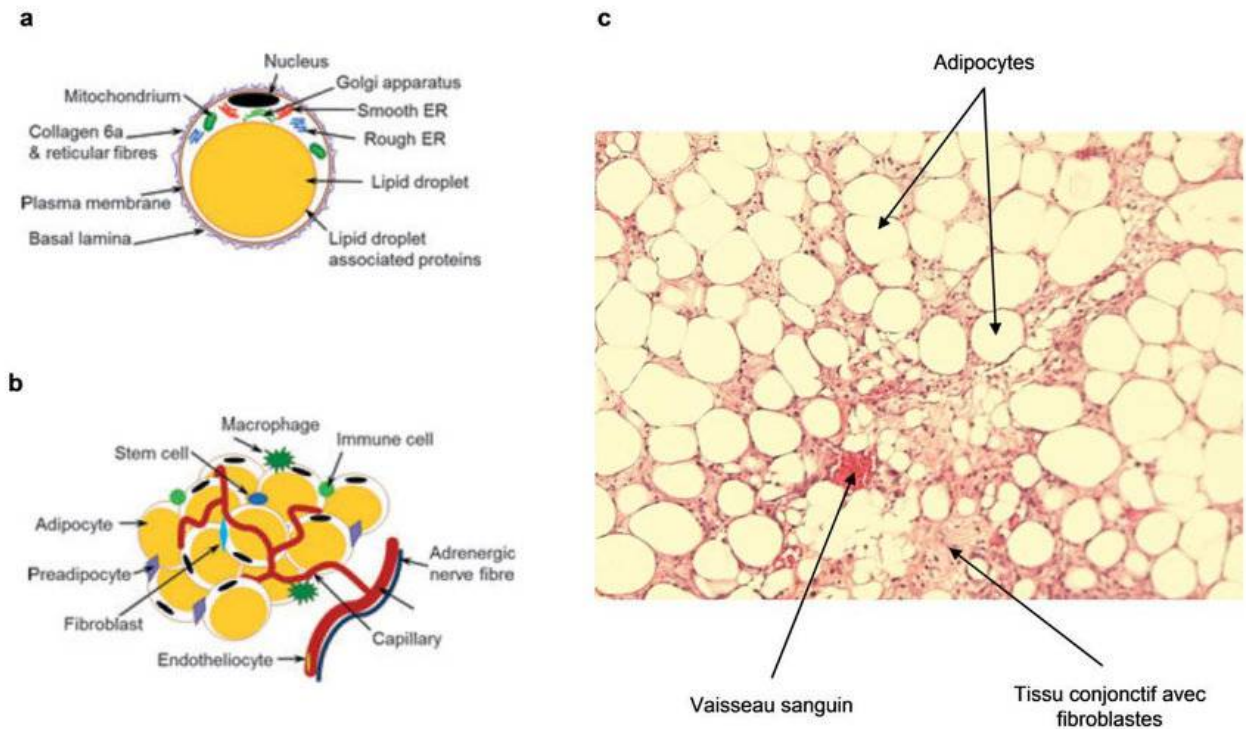
Ce tissu est constitué d'adipocytes assemblés en lobules d'une taille moyenne de 5 mm. Ces lobules sont connectés entre eux par une matrice extracellulaire, en plus des adipocytes, le tissu adipeux contient d'autres types cellulaires regroupés sous le terme de cellules du stroma vasculaire (SVF).

A l'opposé des adipocytes, ces différents types cellulaires présents dans le tissu adipeux n'ont pas pour fonction l'emmagasinement des lipides. Il s'agit de pré-adipocytes, fibroblastes, de cellules immunitaires, de cellules endothéliales et de cellules progénitrices. Les lobules sont entourés par du tissu conjonctif relativement dense qui supporte les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques et les terminaisons nerveuses.

Chaque adipocyte est situé à proximité d'un capillaire sanguin fournissant ainsi le tissu en substrats métaboliques et permettant l'élimination des produits cellulaires métaboliques. Le réseau capillaire sanguin apporte aux cellules adipeuses les éléments régulateurs de leur développement tels que l'insuline, les glucocorticoïdes et la thyroxine. (26,27).

Ce tissu constitue la plus grande réserve énergétique de l'organisme et un organe essentiel dans le maintien de l'homéostasie énergétique. Il stocke les lipides (phase de ré-estérification) en période post-prandiale et les restitue selon les besoins durant les périodes interprandiales (phase de lipolyse).

Il est également une source riche en cellules souches mésenchymateuses appelée Adipose-derived Stem cells (ASC), cellules d'intérêt dans ce travail. (28).



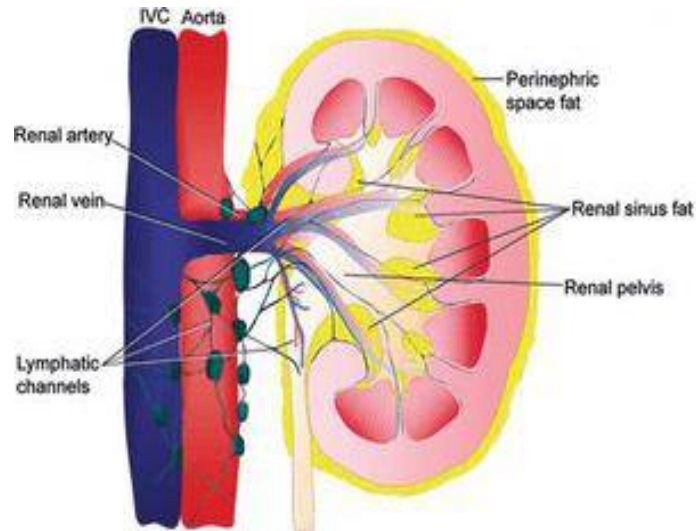
**Figure 11** : Composition du tissu adipeux blanc.(29)

(a) Adipocyte mature. (b) Constituants cellulaires du tissu adipeux (c) Coupe histologique de tissu adipeux blanc humain

On caractérise trois types de tissus adipeux blancs en se basant sur des critères anatomiques et fonctionnels : le TAB de structure, le TAB de réserve et le TAB de la moelle osseuse.

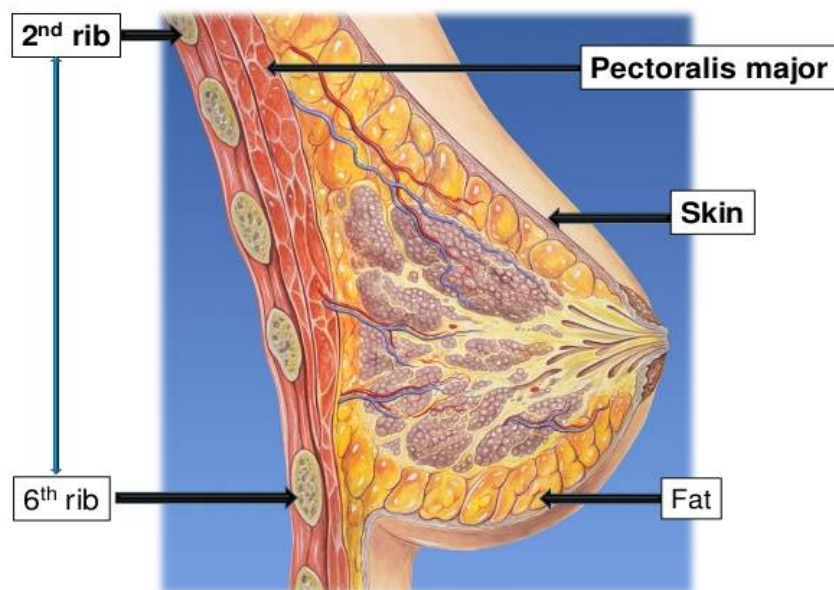
### 2-1.1 TAB de structure

Ayant pour rôle la protection et la répartition des charges (coussinets palmo-plantaires, zones périphériques des grosses articulations), Ce tissu est reconnu comme un support adaptatif face à des contraintes mécaniques et de pressions au niveau de nombreux organes qu'il entoure (reins, ganglions lymphatiques, graisse périorbitaire des yeux, etc..).



**Figure 12 :** Répartition de la graisse au niveau rénale(30)

Ce tissu adipeux peut aussi représenter un tissu de comblement transitoire dans des organes ou tissus soumis à remaniements. C'est le cas des seins chez la femme, occupant ainsi une grande part volumique en dehors des épisodes de lactation où les glandes mammaires vont se développer pour devenir sécrétrices.



**Figure 13 :** Tissu graisseux du sein (31)

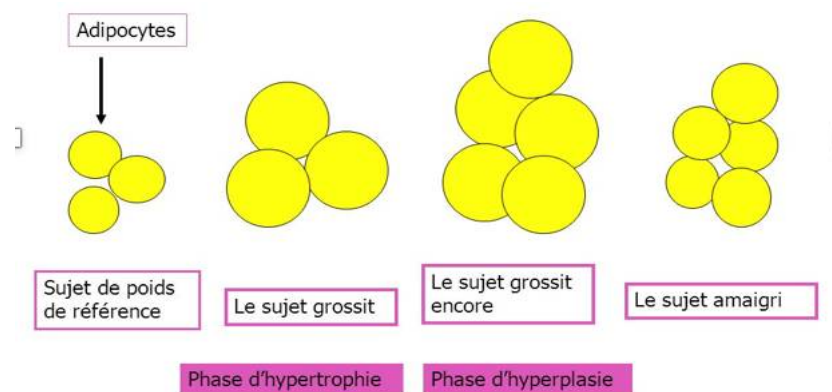
Par définition, le tissu adipeux de structure est peu sensible aux conditions nutritionnelles ; sa taille diminue légèrement, même dans des conditions d'amaigrissement extrême : il ne disparaît jamais totalement.

### 2-1.2 TAB de réserve :

Le tissu adipeux de réserve est vastement présent puisqu'il occupe la cavité abdominale ainsi que les zones sous cutanées. Son principal rôle est celui de stockage des nutriments énergétiques sous forme de triglycérides.

En outre, ce tissu adipeux est considéré comme faisant parti du système endocrinien puisqu'il sécrète de nombreuses hormones (leptine, adiponectine...) dans la circulation générale impliquées notamment dans la régulation du métabolisme énergétique ; (32,33) En plus, il assure la protection contre le froid en possédant de fortes capacités d'isolement thermique.

Le tissu adipeux blanc de réserve est particulièrement affecter par les conditions métaboliques, ainsi s'hypertrophiant en réponse à un régime hypercalorique, ou contrairement, s'hypotrophiant au cours des carences d'apport pouvant quasiment disparaître laissant place à des pré-adipocytes conséquence de la lipolyse intense qu'ont subit les adipocytes.



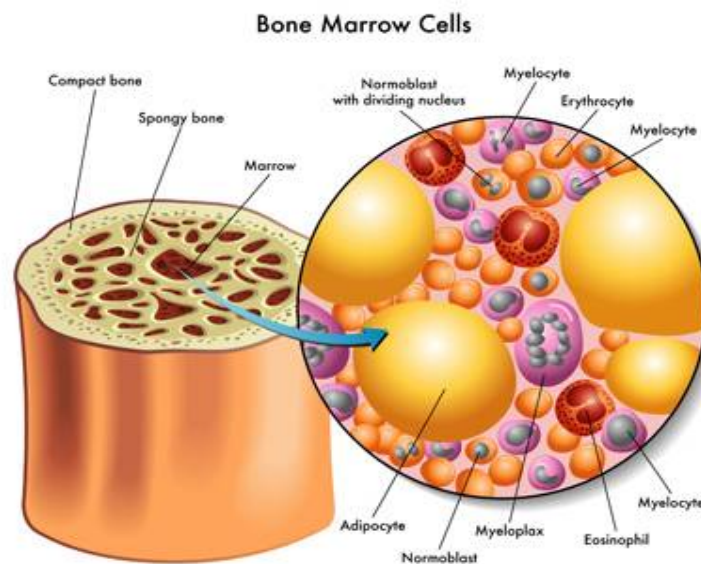
**Figure 14 :** hypertrophie et hyperplasie adipocytaire(34)

### 2-1.3 TAB de la moelle osseuse

Le tissu adipeux médullaire, situé dans la moelle osseuse, est considéré en tant qu'un tissu hématopoïétique car il est le support de l'hématopoïèse. Il s'agit plus particulièrement d'adipocytes médullaires, source d'énergie, de facteurs de croissance, de cytokines et de produits lipidiques nécessaires pour l'hématopoïèse. Ces adipocytes médullaires dispersés au sein de la moelle osseuse, sont le type cellulaire majoritairement constituant de la moelle osseuse, que l'on appelle alors moelle osseuse « jaune ». (35)

Chez l'Homme, la masse grasse de la moelle osseuse représente 10% de la masse grasse totale. A l'inverse des autres dépôts adipeux, les adipocytes médullaires (AM) ne changent pas de taille en restriction calorique même prolongée, comme en cas d'anorexie(36).

Rien ne distingue ces cellules sur le plan morphologique. Les AM, comme les adipocytes sous-cutanés, sont des cellules rondes contenant une gouttelette lipidique unique qui occupe la majeure partie de la cellule. Par contre, une analyse complète de leur contenu en protéines montre que ces AM sont des cellules très différentes.



**Figure 15** :Différents types cellulaires de la moelle osseuse (37)

Particulièrement, ce type de cellules ne présentent pas une des protéines majeures de la lipolyse (qui est le mécanisme de libération des acides gras) ,la monacylglycérol lipase (MAGL)(38).

En plus, des chercheurs ont montré que les adipocytes médullaires, contrairement aux autres adipocytes, expriment de nombreuses protéines impliquées dans le métabolisme du cholestérol (transport, synthèse et libération).

Par contre, on sait que ce cholestérol assure plusieurs rôles dans les cellules environnantes tels que la constitution de leur membrane, leur développement et l'aide à la signalisation (38).

## **2 –2Tissu adipeux brun (TABr) :**

De par leur aspect adipeux et leur couleur brune caractéristique, les dépôts de tissu adipeux brun sont aisément identifiables chez le petit animal. Ces derniers sont localisés dans les régions inter-scapulaires, péri-aortiques, péri-cardiaques, péri-rénales ainsi qu'entre les muscles du cou et dans les creux axillaires.

De par leur aspect adipeux et leur couleur brune caractéristique, les dépôts de tissu adipeux brun sont aisément identifiables chez le petit animal. Ces derniers sont localisés dans les régions inter-scapulaires, péri-aortiques, péri-cardiaques, péri-rénales ainsi qu'entre les muscles du cou et dans les creux axillaires.

De par leur aspect adipeux et leur couleur brune caractéristique, les dépôts de tissu adipeux brun sont aisément identifiables chez le petit animal. Ces derniers sont localisés dans les régions inter-scapulaires, péri-aortiques, péri-cardiaques, péri-rénales ainsi qu'entre les muscles du cou et dans les creux axillaires.

Le tissu adipeux brun peut être défini comme un tissu spécialisé dans la dissipation d'énergie sous forme de chaleur [1]. Les premières études qui se sont intéressées à ce tissu ont mis en évidence son rôle crucial dans la thermogenèse sans frisson chez les petits animaux hibernants. Dans les années 1980, beaucoup d'études se

sont intéressées à la contribution de ce tissu dans le processus de thermogénèse induite par l'alimentation, faisant de lui un nouvel acteur métabolique impliqué dans le contrôle de la balance énergétique. Malheureusement faute d'avoir pu identifier des dépôts fonctionnels chez l'homme adulte, le tissu adipeux brun a été quelque peu délaissé. Il a fallu attendre le développement de nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle, permettant au cours des années 2000 à plusieurs équipes suédoises de mettre en évidence des dépôts fonctionnels de tissu adipeux brun le long de la colonne vertébrale chez l'homme adulte [1-6], ouvrant ainsi la voie à de nouvelles recherches sur ce tissu

Le tissu adipeux brun peut être défini comme un tissu spécialisé dans la dissipation d'énergie sous forme de chaleur [1]. Les premières études qui se sont intéressées à ce tissu ont mis en évidence son rôle crucial dans la thermogénèse sans frisson chez les petits animaux hibernants. Dans les années 1980, beaucoup d'études se sont intéressées à la contribution de ce tissu dans le processus de thermogénèse induite par l'alimentation, faisant de lui un nouvel acteur métabolique impliqué dans le contrôle de la balance énergétique. Malheureusement faute d'avoir pu identifier des dépôts fonctionnels chez l'homme adulte, le tissu adipeux brun a été quelque peu délaissé. Il a fallu attendre le développement de nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle, permettant au cours des années 2000 à plusieurs équipes suédoises de mettre en évidence des dépôts fonctionnels de tissu adipeux brun le long de la colonne vertébrale chez l'homme adulte [1-6], ouvrant ainsi la voie à de nouvelles recherches sur ce tissu

Le tissu adipeux brun peut être défini comme un tissu spécialisé dans la dissipation d'énergie sous forme de chaleur [1]. Les premières études qui se sont intéressées à ce tissu ont mis en évidence son rôle crucial dans la thermogénèse sans frisson chez les petits animaux hibernants. Dans les années 1980, beaucoup d'études se sont intéressées à la contribution de ce tissu dans le processus de thermogénèse induite

par l'alimentation, faisant de lui un nouvel acteur métabolique impliqué dans le contrôle de la balance énergétique. Malheureusement faute d'avoir pu identifier des dépôts fonctionnels chez l'homme adulte, le tissu adipeux brun a été quelque peu délaissé. Il a fallu attendre le développement de nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle, permettant au cours des années 2000 à plusieurs équipes suédoises de mettre en évidence des dépôts fonctionnels de tissu adipeux brun le long de la colonne vertébrale chez l'homme adulte [1-6], ouvrant ainsi la voie à de nouvelles recherches sur ce tissu

Le tissu adipeux brun peut être défini comme un tissu spécialisé dans la dissipation d'énergie sous forme de chaleur [1]. Les premières études qui se sont intéressées à ce tissu ont mis en évidence son rôle crucial dans la thermogenèse sans frisson chez les petits animaux hibernants. Dans les années 1980, beaucoup d'études se sont intéressées à la contribution de ce tissu dans le processus de thermogenèse induite par l'alimentation, faisant de lui un nouvel acteur métabolique impliqué dans le contrôle de la balance énergétique. Malheureusement faute d'avoir pu identifier des dépôts fonctionnels chez l'homme adulte, le tissu adipeux brun a été quelque peu délaissé. Il a fallu attendre le développement de nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle, permettant au cours des années 2000 à plusieurs équipes suédoises de mettre en évidence des dépôts fonctionnels de tissu adipeux brun le long de la colonne vertébrale chez l'homme adulte [1-6], ouvrant ainsi la voie à de nouvelles recherches sur ce tissu

Le tissu adipeux brun peut être défini comme un tissu spécialisé dans la dissipation d'énergie sous forme de chaleur [1]. Les premières études qui se sont intéressées à ce tissu ont mis en évidence son rôle crucial dans la thermogenèse sans frisson chez les petits animaux hibernants. Dans les années 1980, beaucoup d'études se sont intéressées à la contribution de ce tissu dans le processus de thermogenèse induite par l'alimentation, faisant de lui un nouvel acteur métabolique impliqué dans le

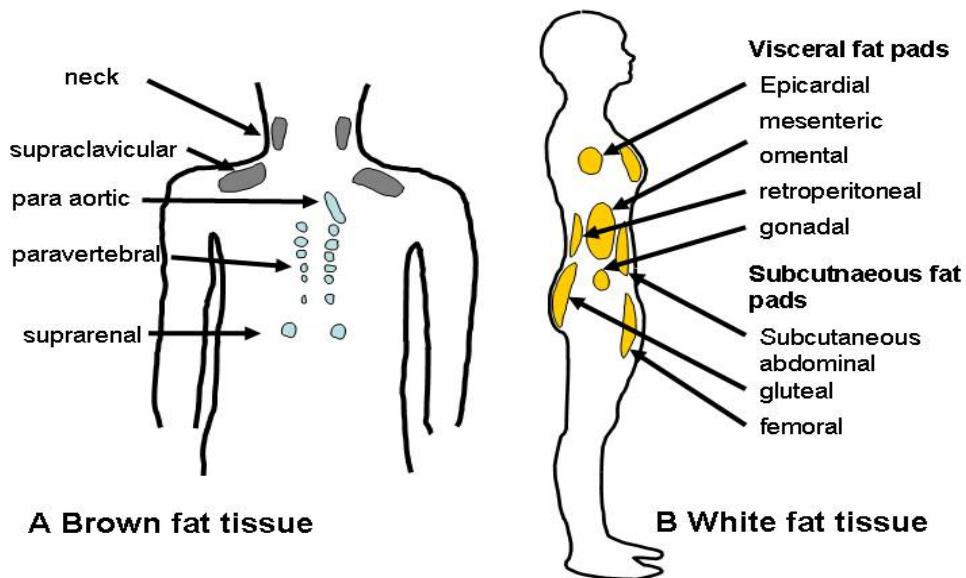
contrôle de la balance énergétique. Malheureusement faute d'avoir pu identifier des dépôts fonctionnels chez l'homme adulte, le tissu adipeux brun a été quelque peu délaissé. Il a fallu attendre le développement de nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle, permettant au cours des années 2000 à plusieurs équipes suédoises de mettre en évidence des dépôts fonctionnels de tissu adipeux brun le long de la colonne vertébrale chez l'homme adulte [1-6], ouvrant ainsi la voie à de nouvelles recherches sur ce tissu

Le tissu adipeux brun peut être défini comme un tissu spécialisé dans la dissipation d'énergie sous forme de chaleur [1]. Les premières études qui se sont intéressées à ce tissu ont mis en évidence son rôle crucial dans la thermogenèse sans frisson chez les petits animaux hibernants. Dans les années 1980, beaucoup d'études se sont intéressées à la contribution de ce tissu dans le processus de thermogenèse induite par l'alimentation, faisant de lui un nouvel acteur métabolique impliqué dans le contrôle de la balance énergétique. Malheureusement faute d'avoir pu identifier des dépôts fonctionnels chez l'homme adulte, le tissu adipeux brun a été quelque peu délaissé. Il a fallu attendre le développement de nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle, permettant au cours des années 2000 à plusieurs équipes suédoises de mettre en évidence des dépôts fonctionnels de tissu adipeux brun le long de la colonne vertébrale chez l'homme adulte [1-6], ouvrant ainsi la voie à de nouvelles recherches sur ce tissu.

On trouve ce tissu chez tous les mammifères. Pour le cas des humains, il est notamment important chez les nouveau-nés afin de pouvoir maintenir leur température corporelle à la suite du passage du milieu intra-utérin, plus chaud, vers l'environnement extérieur, plus froid. Chez la plupart des espèces, il disparaît dans les semaines qui suivent la naissance. Ce tissu adipeux se transforme en tissu adipeux blanc chez les grands mammifères (39). Ce processus est qualifié de « plasticité tissulaire ». (40)

Principalement il se situe autour des organes vitaux (cœur et reins) ainsi qu'autour des gros troncs artériels. La distribution efficace de la chaleur produite est assurée par l'importante vascularisation autour du tissu adipeux brun.

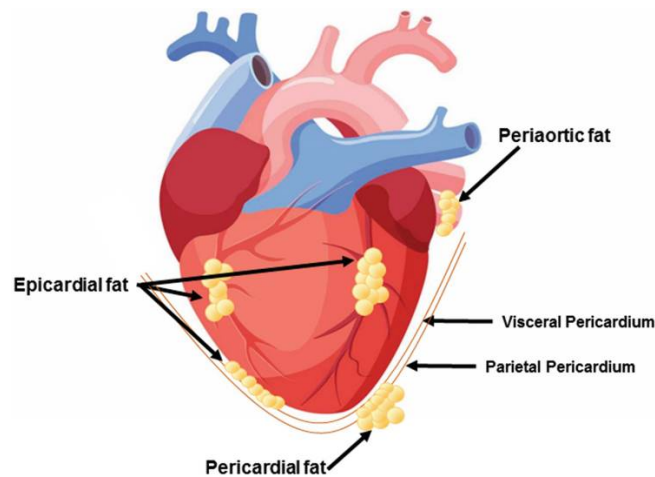
Selon des études récentes le tissu adipeux brun persiste jusqu'à l'âge adulte aux niveaux du cou et de la région supraclaviculaire (41)



**Figure 16 :** Répartition des TA brun et blanc chez l'adulte humain (42)

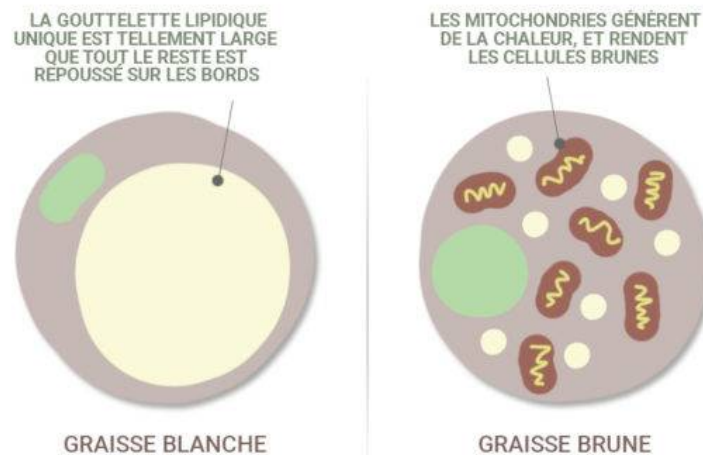
(A) Tissu adipeux brun

(B) Tissu adipeux blanc



**Figure 17 :** Localisation anatomique du tissu adipeux épigardique, péricardique et périaortique entourant le cœur (43)

Plus petits que les adipocytes blancs, les adipocytes bruns, ont un diamètre variant entre 30 et 40 micromètres et contiennent des gouttelettes lipidiques, de nombreuses mitochondries contenant du fer de couleur rouge/marron et un important réseau vasculaire. Ce qui explique la couleur brune de ce tissu.



**Figure 18 :** La différence constitutionnelle entre la cellule adipeuse blanche et brune(44)

Le TA brun permet la régulation de la température à travers la génération de la chaleur par consommation de l'énergie stockée. Ce qui permet la régulation de la thermogénèse qui dissipe l'énergie en chaleur en réponse au froid. Le processus thermogénique des adipocytes bruns est activé par la protéine UCP1 (UnCoupling Protein 1) ou thermogénine.

La chaleur est produite par les acides gras générés lors de la lipolyse des triglycérides (45, 46). Cette protéine assure la principale fonction du TA brun et constitue un marqueur de ce tissu. De ce fait, il est difficile de détecter l'UCP1 dans le TA blanc.

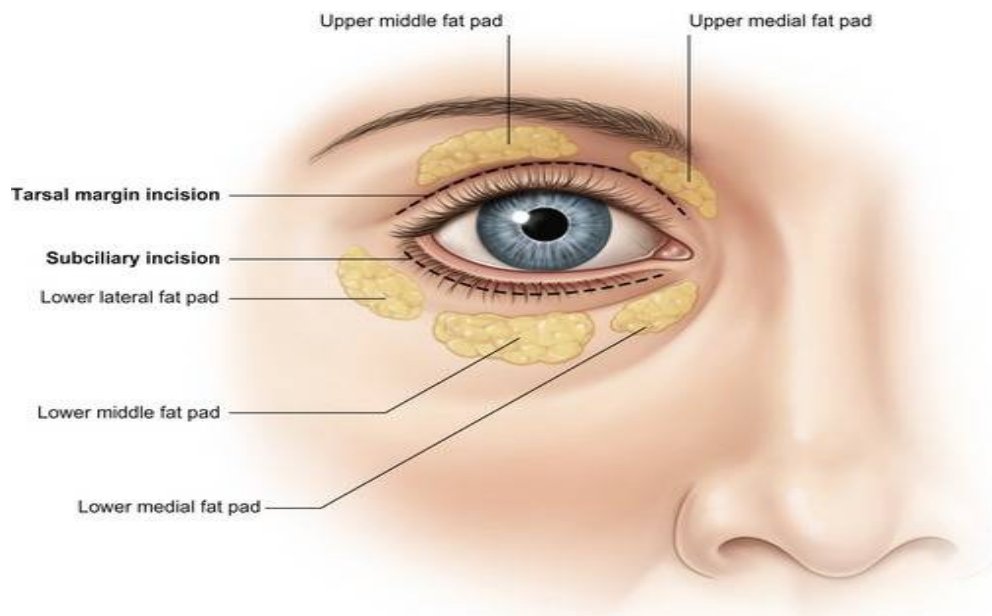
### 3-Fonctions du tissu adipeux:

Longtemps reconnu comme simple tissu de remplissage et largement abandonné par les scientifiques, il est maintenant prouvé que le tissu adipeux joue un rôle notoire dans la régulation de l'homéostasie.

#### 3.1- Protection physique et thermogénèse :

Le tissu adipeux en général offre une protection physique au froid relativement considérable. Effectivement, la conductivité du tissu adipeux au froid est environ deux fois moins élevée que celle du tissu musculaire, diminuant ainsi les pertes en chaleur du corps une fois exposé à des températures froides (47).

Grâce au tissu adipeux blanc le corps est hautement protégé quotidiennement contre les diverses forces mécaniques(48). A titre d'exemple, les globes oculaires sont protégés par le gras orbital, quant aux organes et structures internes sont protégés par le gras sous cutané lors d'une chute (49).



**Figure 19 :** Les coussinets adipeux de la paupière supérieure et inférieure (50)

### 3.2- Emmagasiner d'énergie et métabolisme des lipides :

Les adipocytes assurent le rôle d'emmagasiner l'énergie sous forme de lipides, notamment sous forme de triglycérides. Ces derniers, formés de trois acides gras estérifiés reliés à une molécule de glycérol qui disposent de plusieurs caractéristiques leur permettant ainsi d'être des molécules de choix pour emmagasiner l'énergie. En plus de leur nature hydrophobe, ils se caractérisent par une haute densité calorique et une faible hydratation, comparés au glycogène ou aux protéines qui par ailleurs nécessitent jusqu'à cinq fois leur poids en eau associée (51). Les triglycérides contiennent donc davantage d'énergie tout en occupant un volume et un poids moindre.

On distingue trois processus cellulaires majeurs qui participent au métabolisme des lipides dans l'adipocyte, à savoir : la lipogénèse, l'import des acides gras dans la cellule et la lipolyse (hydrolyse des triglycérides). Chacun d'eux peut être modulé en réponse à des signaux extracellulaires comme l'insuline, le cortisol, les hormones de croissance, les acides gras libres, les cytokines, etc. (52,53).

### 3.3- Organe endocrine :

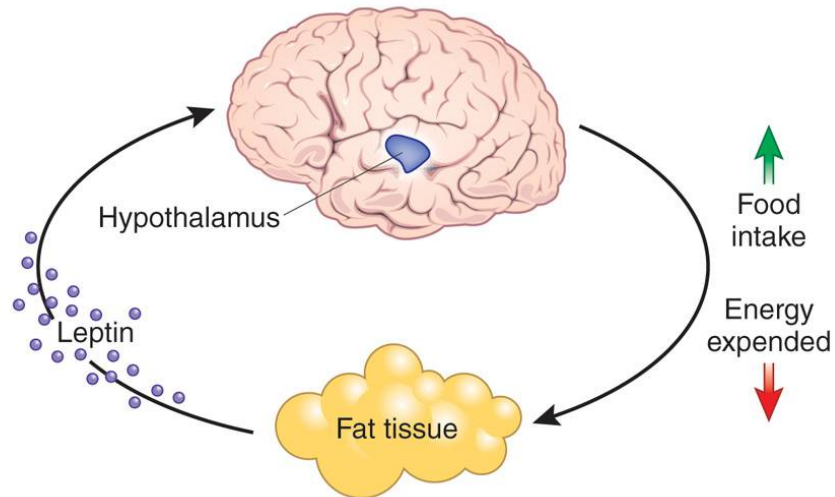
Outre son rôle majeur de stockage et de mobilisation des lipides, le tissu adipeux constitue un organe endocrine indispensable pour la synthèse et la sécrétion d'une dizaine de messagers moléculaires (hormones, cytokines, etc...) démontrant la richesse de ses interactions avec l'ensemble de l'organisme.

Parmi ses hormones on note :

#### La leptine :

Hormone sécrétée par la cellule adipeuse, elle permet en particulier, la régulation de la satiété dans le corps (54). L'intérêt envers la cellule adipeuse n'a cessé de croître depuis qu'une fonction endocrine importante impliquant la sécrétion de plusieurs autres protéines et molécules, lui est associée.

La cellule adipeuse a acquis une importance majeure depuis qu'une fonction endocrine responsable de la sécrétion de plusieurs autres protéines et molécules lui est associée.



**Figure 20** : La production de la leptine est relative aux réserves énergétiques (55)

La production de la leptine est relative à la masse adipeuse et ainsi à la quantité des réserves énergétiques de l'organisme, dans ce cas, l'augmentation de la masse grasse stimule la synthèse de la leptine par les adipocytes, l'élévation de la concentration sérique de leptine aboutit à la stimulation des mises en réserve énergétique et à l'inhibition de la prise alimentaire. Par contre, lors de la diminution de la masse adipeuse, la sécrétion de leptine diminue et la sensation de faim apparaît, associée à une réduction des dépenses énergétiques.(56)

Les récepteurs de la leptine de forme courte ou tronquée sont majoritairement présents dans les poumons, les reins et les îlots de Langerhans du pancréas. Ce qui explique l'association fréquente du diabète de type 2 et de l'obésité.

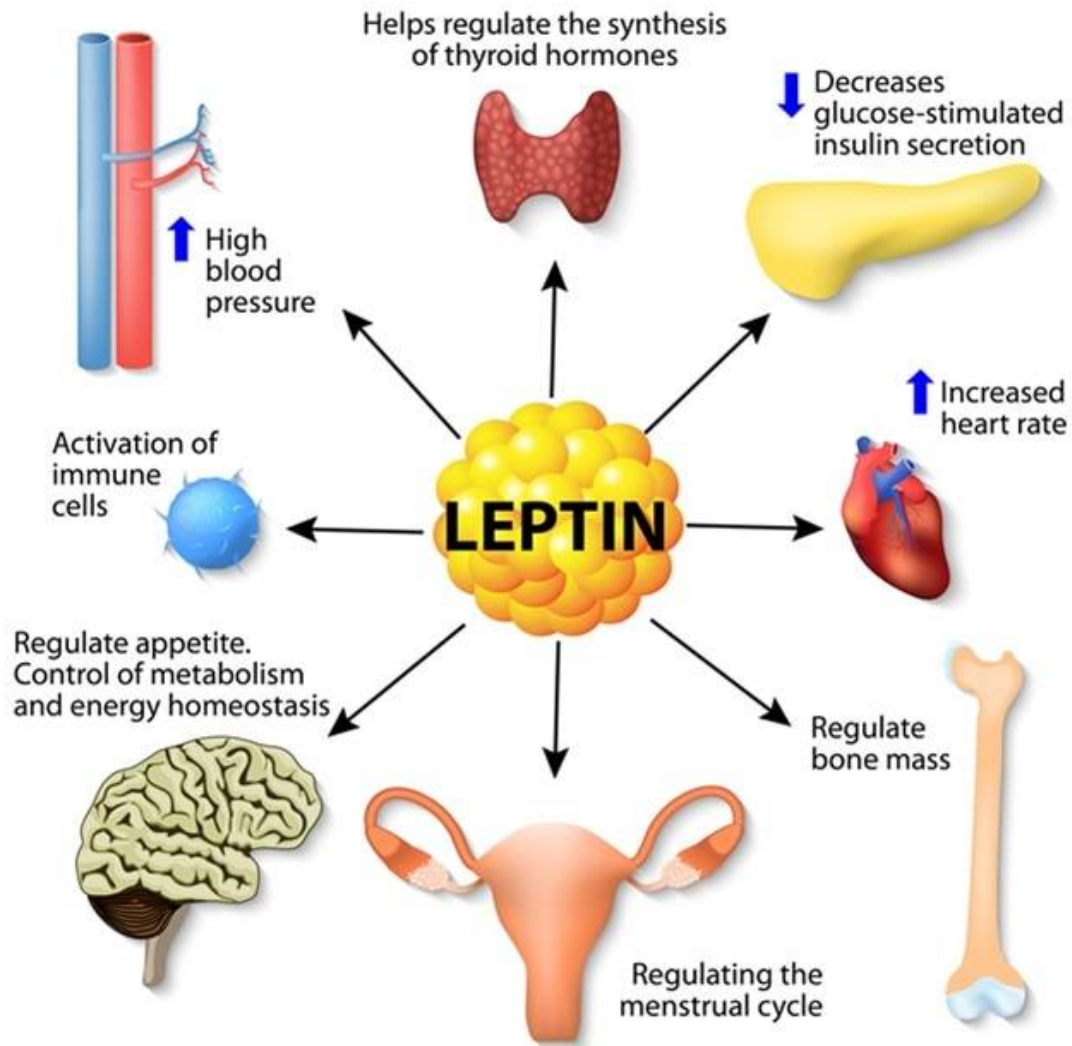
Par contre, les relations entre insuline et leptine sont complexes : la leptine inhibe la sécrétion d'insuline induite par le glucose alimentaire, alors que l'insuline accroît la production de leptine. La diminution de la concentration sérique de leptine est liée à une activation de l'axe corticotrope et à une réduction des fonctions thyroïdiennes (par diminution de la synthèse de TRH) et reproductrices (altération du développement pubertaire et de la fertilité)(56).

--La leptine participe aussi à la régulation de l'hématopoïèse (action stimulante) et du système immunitaire.

--Elle est aussi un important inhibiteur de la formation osseuse (action anti-ostéogénique).

--Alors qu'au cours de la grossesse, elle participe à la croissance du fœtus et du placenta puisqu'il existe une très forte corrélation entre le poids du nouveau-né à la naissance et la concentration de leptine dans le sang du cordon, quel que soit le sexe.

-- la leptine joue un rôle important dans la contractilité cardiaque (57,58)



**Figure 21 :** Différents rôles de la leptine (59)

### L'adipsine :

L'adipsine a été identifiée en 1985 (60). Le tissu adipeux représente le site principal de sécrétion d'adipsine et du métabolisme des hormones stéroïdes (61). C'est une protéase sécrétée et synthétisée dans les deux types du tissu adipeux blanc et brun, et nécessaire pour la production enzymatique de l'ASP (Acylation Stimulating Protein), une protéine qui assure le rôle d'absorption de glucose dans les adipocytes blancs et de la stimulation de synthèse des triglycérides. Chez les patients obèses le taux d'adipsine est en corrélation positive avec le taux d'insuline.(62).

### L'adiponectine :

L'adiponectine représente le marqueur spécifique des adipocytes du TA blanc, impliquée entre autres dans le métabolisme des lipides et du glucose. (63,64)

Egalement, elle réduit le taux plasmatique de triglycérides et a un rôle immunosensibilisant (65). L'adiponectine est fortement présente dans la circulation sanguine (63). Sa sécrétion est relative à la masse graisseuse de l'individu. Par conséquent, sa concentration diminue lorsque l'indice de masse corporelle (IMC) augmente, ainsi les taux plasmatiques en adiponectine sont diminués chez les personnes obèses(64).

### Autres facteurs sécrétés :

Outre la synthèse et sécrétion de la leptine, de l'adipsine et de l'adiponectine, le TA blanc synthétise d'autres cytokines comme l'IL-6 (Interleukin-6) et le TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) -qui seraient impliquées dans l'obésité et dans le diabète insulino-résistant- et des facteurs de croissance tels que l'IGF-1 (Insulin Growth Factor 1), l'angiotensine II et MCSF (Macrophage Colony-Stimulating Factor) (63,66). Egalement, ce tissu contient le cholestérol impliqué dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes. Il ne sécrète pas directement ces hormones stéroïdiennes mais des enzymes qui participent à la conversion des glucocorticoïdes et des hormones sexuelles (67).

#### 4-Lipofiling :

Depuis la réalisation des premières lipoaspirations, les chirurgiens plasticiens ont eu l'idée de réutiliser la graisse extraite pour la réinjecter en un autre endroit du corps, dans un but de comblement. Cette technique de transfert de graisse autologue, dénommée lipofilling, a été considérée depuis toujours décevante à cause de la résorption d'une proportion importante de la graisse réinjectée, rendant les résultats aléatoires et éphémères.

Malgré cela, les chirurgiens plasticiens ne se sont pas arrêtés et ont essayé d'expliquer les raisons de ces échecs. Au fil du temps, les résultats se sont améliorés, mais c'est principalement à partir de 1995 que la lipostructure est devenue une méthode réellement fiable.

Cette technique repose sur le transfert de la graisse du patient à la région où il manque de volume à partir d'un site donneur potentiel (variable chez chaque patiente : ventre, hanches, cuisses...).

On passe par 3 étapes :

1<sup>er</sup> étape : prélèvement de la graisse

Selon un procédé de liposuction douce non traumatique, la graisse est prélevée sur différentes parties du corps par quelques petites incisions.

Afin de garantir une stabilité optimale du lipofilling en cas d'amaigrissement, il est recommandable de choisir des zones du corps où la graisse se modifie le moins avec les variations de poids. Concrètement, une fois réinjectée, la graisse prélevée conserve sa mémoire génétique.

Le chirurgien débute par un repérage précis des zones de prélèvement de la graisse et des sites receveurs. Le choix de ces zones de prélèvement dépend des désirs de la patiente ainsi que des zones d'excès de graisse.

Après le prélèvement on procède à une centrifugation.



**Figure 22 :** Zones de prélèvement de la graisse(68)

2ème étape :

Les méthodes de purification de la graisse sont multiples, mais de nos jours il existe 2 méthodes principales : la centrifugation (méthode de Coleman), ou la filtration de la graisse (système Puregraft).

**--Méthode de Coleman :**

La fiabilité de la technique de lipofilling s'est considérablement développée depuis l'apparition de la technique du Dr Coleman qui recourt à la centrifugation de la graisse prélevée avant réinjection, est la technique de prélèvement la moins traumatique possible pour la graisse.

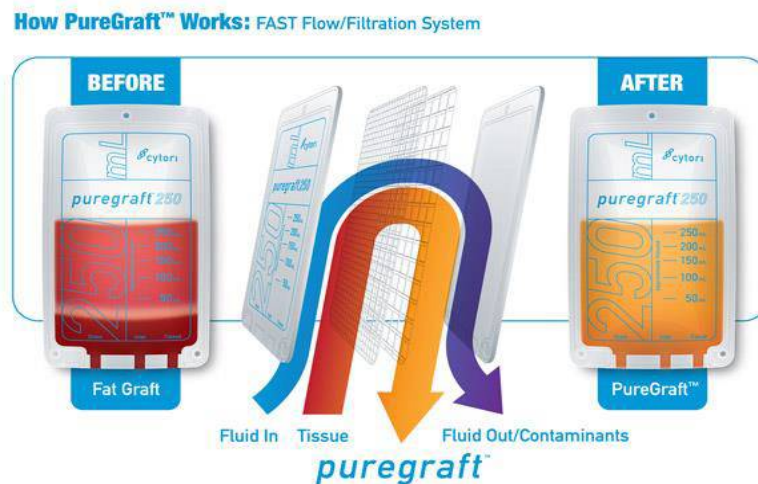
La graisse est centrifugée à 3000 tours/minute pendant 30 secondes avant de procéder à la réinjection de la graisse prélevée. Ce qui assure la séparation de la graisse (de bonne qualité à réinjecter), de l'huile (par explosion des cellules graisseuses de mauvaises qualités) et du sang.

Grâce a cette technique, entre 20 et 40 % de la graisse injectée peut se résorber.

### **--Méthode de filtration Puregraft**

La technique consiste à laver abondamment la graisse prélevée avant d'être infiltrée à travers d'une membrane de filtration. Les résidus sanguins, la graisse de mauvaise qualité sont ainsi filtrés et évacués, de sorte à ce que la graisse la plus pure soit conservée.

L'avantage de cette méthode sur le Coleman consiste à la non exposition de la graisse à l'air car tout se déroule en milieu clos à l'abri de l'air.



**Figure 23 : Principe de la méthode Puregraft(69)**

Selon les prometteurs de la technique, la résorption est meilleure qu'avec Coleman.

### 3ème étape : injection de la graisse

Après la purification de la graisse, elle est transférée dans des petites seringues avant son injection dans la zone receveuse.

L'aiguille d'injection de la graisse est introduite par une ponction moins de 1mm. Son bout arrondi a pour but d'éviter tout traumatisme tissulaire. La graisse est alors déposée sous forme de fins spaghettis en retirant progressivement la canule. Ce procédé se répète jusqu'à l'obtention du volume souhaité, créant ainsi un véritable maillage de fins filaments graisseux sous la peau.

La lipostructure est considérée une technique définitive puisque les cellules adipeuses ainsi greffées vivront aussi longtemps que les tissus qui se trouvent autour d'elles. Par contre, l'évolution de ces cellules graisseuses dépend vivement de l'adiposité de la patiente (si la patiente maigrit, le volume apporté diminuera). La durée de l'intervention est fonction du nombre de sites donneurs, de la quantité de graisse à transférer ainsi que d'un éventuel changement de position. Elle peut varier de 1 heure à 2 heures selon les cas.



---

# ***Les cellules souches adipeuses***

---

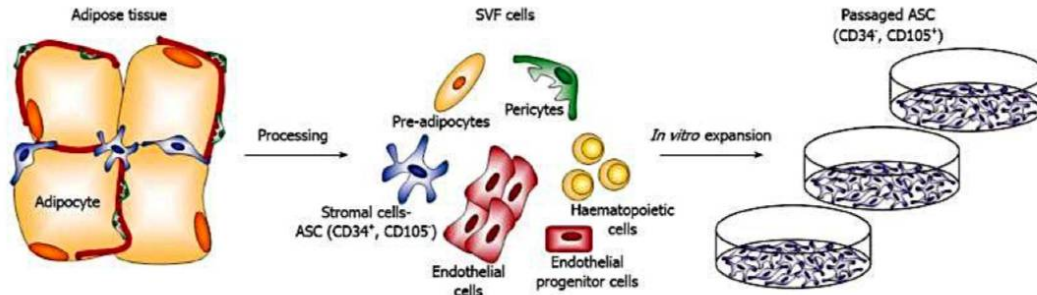


## **I-Définition des ASC :**

En 2001, l'équipe de Patricia Zuk a pu extraire pour la première fois les MSC du tissu adipeux, appelées ASC (pour Adipose-derived stem/stromal cells) (70).. Dans la littérature, de nombreux termes ont été donnés aux cellules souches issues du tissu adipeux : « adipose-derived adult stromal cells », « adipose-derived adult stem cells », « adipose-derived stromal cells », « adipose stromal cells », « adipose mesenchymal stem cells », « pre-adipocytes », « processed lipoaspirate cells », « vascular stromal/stem cells » et « adipose-derived stromal/stem cells (ASC)». L'IFATS (International Fat Applied Technology Society) a recommandé l'utilisation du terme « adipose-derived stromal/stem cells ».

Les ASC sont considérées des cellules adultes, définies par les critères d'identification des MSC mis en place par l'ISCT (71). Elles ont le pouvoir de se différencier en cellules de la lignée mésodermique telles que les cellules chondrocytaires, adipocytaires et ostéocytaires, ainsi qu'en cellules cardiaques (cardiomyocytes). En plus, elles se différencient en cellules de lignées non mésodermiques comme les cellules endothéliales, neuronales, et en cellules pancréatiques endocrines (72, 73, 74).

On retrouve les ASC dans la Fraction Stromale Vasculaire (SVF) qui est extraite à partir de lipoaspirat humain. La SVF est une solution hétérogène composée de cellules mononucléées, dont les cellules souches mésenchymateuses font partie (75). La SVF contient de multiples populations cellulaires ayant différentes fonctions. Elle comprend des cellules matures, telles que les adipocytes, lymphocytes, fibroblastes ou les macrophages. Dans la SVF, on retrouve également des précurseurs endothéliaux, hématopoïétiques et vasculaires ainsi que des pré-adipocytes. Également, la SVF contient des péricytes, des cellules souches hématopoïétiques et des MSC (76,77).



**Figure 24 :** Composition cellulaire de la SVF (78)

Plusieurs études ont démontré que les ASC résident au niveau péri-vasculaire où elles cohabitent avec les péricytes et les cellules endothéliales. Toutefois, leur localisation précise n'a pas encore été déterminée (79).

L'isolation des ASC d'autres cellules de la SVF est permise grâce à leur capacité d'adhérence au plastique puisqu'elles ont des antigènes de surface communs. (80).

## II-Phénotype des ASC :

Idem aux MSC, les ASC cultivées expriment plusieurs marqueurs et abstiennent certains autres. Le phénotype des ASC est proche de celui des MSC de la moelle osseuse. Les cellules sont positives pour les marqueurs CD90, CD73, CD105, CD44, tandis que les marqueurs CD45 (marqueur des lymphocytes) et CD31 (marqueur des cellules endothéliales) sont absents (81,82).

Par contre, les ASC expriment CD36 alors que les MSC de la moelle osseuse ne l'expriment pas (76).

Plusieurs populations cellulaires de la SVF expriment le marqueur CD34 (les cellules endothéliales, les cellules hématopoïétiques, les péricytes et les cellules musculaires lisses) (83). In vivo, les ASC l'expriment mais il disparaît au cours de la culture, probablement parce que la culture est trop éloignée du microenvironnement dans lequel se trouve la cellule in vivo (84, 85, 86).

Une équipe est récemment parvenue à maintenir l'expression du marqueur CD34 (phénotype CD34+/CD31-/CD105-) après plus de 6 semaines de culture en se rapprochant de la niche physiologique des ASC (87).

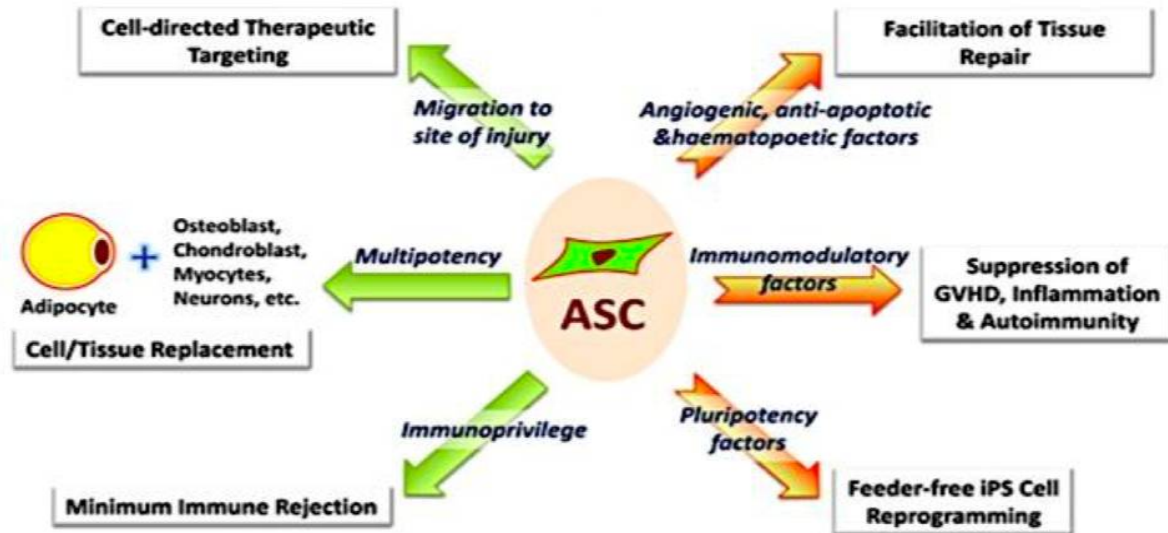
### **III-Propriétés et potentiels thérapeutiques des ASC :**

En 2001, depuis l'identification des ASC en tant que cellules souches mésenchymateuses du TA, il est considéré comme une source de cellules pour la médecine régénérative et l'ingénierie tissulaire. Etant donné que le TA est abondant dans le corps humain, les ASC peuvent être isolées en nombre important.

Vu leurs capacités à se différencier en cellules de différentes lignées et à s'auto-renouveler, ces cellules constituent des agents thérapeutiques très prometteurs, spécialement dans la réparation et le développement tissulaire pour la transplantation d'organes et de tissus ainsi que pour soigner les lésions ischémiques (88, 89).

Selon la stratégie thérapeutique, les ASC sont utilisées de différentes manières :

- Injection de la SVF contenant les ASC
- TA injecté directement au site de traitement après lipoaspiration
- Injection après culture des ASC
- Injection après culture et différenciation des ASC.



**Figure 25 :** Propriétés biologiques et potentiels thérapeutiques des ASC (90)

### 1- Sécrétome des ASC :

Les ASC sécrètent plusieurs facteurs de croissance tels que le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), le bFGF (basic Fibroblast Growth Factor), l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1), l'HGF (Hepatocyte Growth Factor), le PDGF (Platelet-Derived Growth Factor) et le TGF- $\beta$ 1 (Transforming Growth Factor Beta 1) (91). Ces facteurs favorisent la régénération tissulaire grâce à leurs caractéristiques paracrines (88). Par ailleurs, elles disposent de récepteurs spécifiques des facteurs de croissance qu'elles sécrètent, permettant l'amplification et la stimulation de la régénération tissulaire (92).

La qualité du sécrétome des ASC leur attribue un potentiel thérapeutique significatif. De nos jours, le TA purifié ou non peut être réinjecté en un seul temps au bloc opératoire (lipotransfert). Une grande partie de son activité est liée à la présence d'ASC. Une fois injectées dans les lésions ischémiques et inflammatoires, les ASC sécrètent des facteurs de croissance et des facteurs solubles favorisant ainsi la cicatrisation et la réparation tissulaire (93).

Chose qui explique l'étape suivante, reposant sur l'enrichissement du TA en ASC (ajout de la SVF dans le lipoaspirat) dans la technique appelée CAL (Cell-Assisted Lipotransfer) pour améliorer les résultats du lipotransfert autologue (94). D'autre coté, les ASC stimulent l'angiogenèse qui permet ainsi la formation d'un réseau de capillaires (95). Ce qui leur donnerait la possibilité d'être utilisées en cardiologie dans le traitement des lésions ischémiques (96).

En plus, elles sécrètent des facteurs solubles anti-inflammatoires et permettraient de réduire les inflammations hépatiques et de traiter la polyarthrite rhumatoïde (97).

**Tableau I:** Sécretome des ASC ; (98,99,100)

Classification	Factor	Purpose
Growth factor	VEGF, PDGF, TGF- $\beta$ , b-FGF,	Angiogenesis, cell proliferation
Cytokines (pro-inflammatory)	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$	Recruitment and activation of cells of innate and adaptive immunity, fibroblasts and MSC
Cytokines (anti-inflammatory)	IL-10, IL-13, Prostaglandin E2	Immunosuppression
Chemokines	IL-8, MCP-1 (CCL-2), MIP-1 $\alpha$ (CCL-3), MIP-1 $\beta$ (CCL-4)	Promotes migration of cells of innate and adaptive immunity, fibroblasts and MSC
Adipokines	Leptin, IGF-1, Adiponectin, steroid hormones, resistin, PAI-1	Adipose tissue homeostasis
Matrix proteins	Collagen-1	ECM synthesis
Matrix protease	MMP-1, MMP-2	ECM remodeling; permits cell transit

## **2-Multipotentialité :**

Les approches thérapeutiques actuelles des ASC sont liées à leur multipotentialité. Cultivées et amplifiées, on procède à leur cultivation dans un milieu contenant les facteurs clés à leur différenciation vers la lignée chondrogénique, adipocytaire ou ostéogénique. Leur possibilité à se différencier en cellules neuronales donne des perspectives favorables dans le traitement des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson (101). De plus, dans un modèle animal lésé au niveau de la moelle épinière et suite à l'injection de précurseurs d'oligodendrocytes dérivés d'ASC en intra-veineuse (IV), une partie des cellules migrent jusqu'à la lésion et se différencient partiellement en neurones et oligodendrocytes, améliorant ainsi les fonctions locomotrices de l'animal (102).

## **3-Propriétés immunomodulatrices :**

Les marqueurs de classe II du complexe d'histocompatibilité (CMH-II) responsable du rejet ne sont pas exprimés par les ASC (103). Des transplantations allogéniques seraient envisageable (104). En outre, elles disposent d'un effet immunosuppresseur exploitable dans le traitement d'allergies, de maladies autoimmunes ainsi que dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (105).

L'aptitude des ASC à se différencier en cellules de la lignée ostéoblastique, l'injection de ces cellules directement au niveau des défauts du squelette entraîne une différenciation ostéoblastique et ainsi la reformation osseuse (106).

## **IV- Les techniques d'isolement des cellules souches adipeuses et ses différents systèmes :**

Deux types d'isolement sont utilisés :

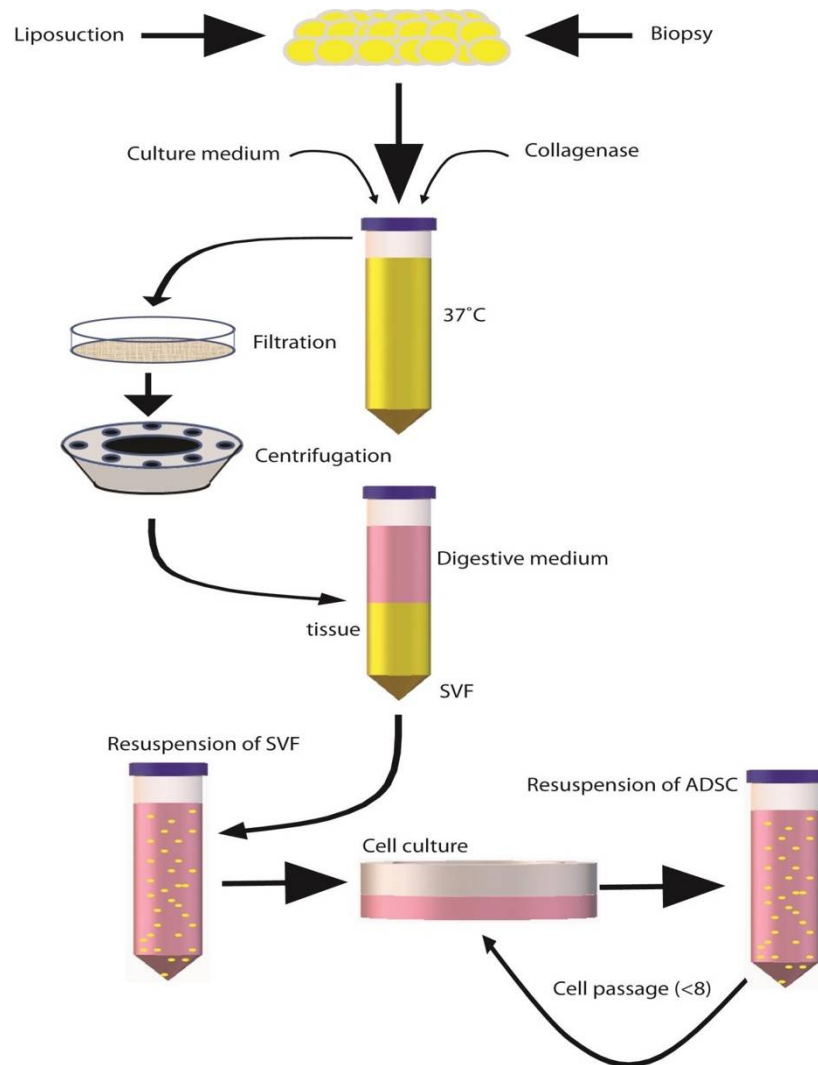
### **1-L'isolement enzymatique:**

Les méthodes enzymatiques utilisées pour traiter manuellement la graisse aspirée à l'aide de collagénase suivent les mêmes étapes de base, mais varient légèrement dans la technique et les réactifs utilisés. Le prélèvement graisseux est lavé 2-3 fois en utilisant le sérum physiologique, une solution saline aqueuse telle que le PBS, le Lactat, Ringer's ou la solution saline équilibrée de Hank (HBSS).

Le prélèvement lavé est ensuite incubé avec du collagénase à concentration et composition variables, en fonction de la méthode et du produit de digestion enzymatique utilisé. En effet, la digestion enzymatique est typiquement effectuée dans un agitateur chauffé pour assurer une agitation constante à 37°C pendant 30 min à 2h. Ensuite, le tissu adipeux digéré est centrifugé avec une vitesse et une durée variables .

La centrifugation sépare le lipoaspirate traité en trois couches principales : la couche de tissu huileux/adiposé, la couche aqueuse et un culot cellulaire (SVF), de sorte que les autres couches sont éliminées, bien que les cellules SVF puissent être récupérées de la couche aqueuse.(107). La pastille est lavée et filtrée afin d'éliminer toute enzyme résiduelle et enlever les fragments de tissus détrit.

Le culot est remis en suspension dans un milieu de culture cellulaire et ensemencé sur une plaque de culture. Lorsqu'elles sont maintenues dans une atmosphère humidifiée de 5% de CO<sub>2</sub> à 37 ° C, les cellules en forme de fuseau adhérentes à la plaque seront presque exclusivement des ADSC. Ce processus est résumé dans la figure 26



**Figure 26 :** Isolement des ADSC(108)

Les mélanges d'enzymes utilisés pour la séparation, sont habituellement un mélange de collagénase type I et de type II isolés de *Clostridium histolyticum*, et autres enzymes protéolytiques telles que les enzymes protéase neutre (Dispase) (109,110) isolées à partir de *G. stearothermophilus* ou de *B. thermoproteolyticus*, selon le produit utilisé.

Les méthodes enzymatiques les plus courantes sont réalisées à l'aide de mélanges d'enzymes de dissociation tissulaire tels que Clzyme™AS ou Liberase™ :

- La Clzyme™ AS est un mélange de la collagénase clostridienne de type I et de type II et de la Dispase.

- Liberase™, un mélange enzymatique de collagénase clostridienne de type I et de type II et de la thermolysine.

Les mélanges d'enzymes permettent de produire plus de cellules nucléées qu'avec une seule enzyme, une qualité attribuée à l'effet synergique protéolytique dans la décomposition de la ECM (matrice extracellulaire)(111,112,113). Toutefois, la collagénase est encore fréquemment utilisée comme seule enzyme protéolytique : tels que la **Collagénase NB6** ou **Collagénase de type I CL270**.

En général le nombre de cellules SVF nucléées viables atteints à l'aide d'une digestion manuelle à base de collagénase va de 100.000 cellules nucléées/cc à 1.300.000 cellules nucléés par cc de prélèvement graisseux traité (tableau 2).

## **2-L'isolement mécanique :**

Les techniques mécaniques rapportent des résultats significatifs avec des rendements plus faibles en cellules nucléées/cm<sup>3</sup> de graisse prélevée et traitée<sup>2</sup>. Les rendements cellulaires sont de 10 000 cellules nucléées par cc de graisse prélevée à 240 000 cellules nucléées /cc de graisse prélevée (tableau 2).

Ces méthodes cherchent d'autres moyens non enzymatiques pour séparer les cellules SVF du tissu adipeux et ont tendance à être concentrés sur le lavage et l'agitation/vibration de la graisse prélevée suivi de centrifugation afin de concentrer les cellules SVF.

**Tableau II: Résumé des méthodes d'isolement des SVF**

References	Method summary	Mechanical or enzymatic	Automated, semi-automated, or manual	Total nucleated cells/cc lipoaspirate	ASC content	Viability
Baptista et al. (2009)	Lipoaspirate incubated with RBC lysis buffer for 15 min, then centrifuged 15 min at 900g	Mechanical	Manual	240,000	12,000/cc of lipoaspirate (5 %)	n/a
Shah et al. (2013)	Lipoaspirate vigorously shaken for 1–2 min with PBS. Infranant saved. Repeated 2 times. Infranant centrifuged 1200 rpm for 5 min	Mechanical	Manual	n/a	25,000/cc of lipoaspirate after culture	n/a
Markarian et al. (2014)	Incubate adipose with 0.1 % collagenase at 37 °C for 1 h. Centrifuge 1200 rpm 10 min	Enzymatic	Manual	n/a	480,000/cc of lipoaspirate after culture	n/a
	Lipoaspirate incubated with RBC lysis buffer for 15 min, then centrifuged 10 min at 600g	Mechanical	Manual	25,000	n/a	65 %
	Centrifuged lipoaspirate at 800g or 1280g for 15 min	Mechanical	Manual	10,000	n/a	70 %
Raposio et al. (2014)	Lipoaspirate incubated with collagenase solution at 37°C for 30 min. Centrifuge for 10 min at 600g	Enzymatic	Manual	350,000	n/a	65 %
	Shake lipoaspirate in vibrating shaker for 6 min at 600 rpm. Centrifuge 6 min at 1600 rpm. Considered ASC to be any cell CD31 <sup>+</sup> /CD34 <sup>+</sup> /CD45 <sup>-</sup>	Mechanical	Manual	125,000	6250/cc of lipoaspirate (5 %)	n/a
Mitchell et al. (2006)	Incubate lipoaspirate in 0.1 % collagenase for 60 min at 37 °C	Enzymatic	Manual	308,000	n/a	n/a
Aust et al. (2004)	Incubate lipoaspirate in 0.1 % collagenase for 45 min at 37 °C	Enzymatic	Manual	400,000	n/a	93.9 %
Yoshimura et al. (2006)	Incubate with 0.075 % Collagenase at 37 °C for 30 min with constant agitation	Enzymatic	Manual	1,310,000	n/a	n/a
Suga et al. (2010)	Incubate with 0.075 % Collagenase at 37 °C for 30 min with constant agitation	Enzymatic	Manual	100,000	n/a	n/a
Conde-Green et al. (2014)	High speed centrifugation or vortexing and centrifuging	Mechanical	Manual	11,500 –23,000	MSC frequency: 6–13 %	80–90 %
	Collagenase-based digestion	Enzymatic	Manual	230,000	MSC frequency: 60 %	80–90 %
Fraser et al. (2013)	Cytori Celution System	Enzymatic	Automated	360,000	1900 CFU-F/g (<1 %)	84.7 %
Lin et al. (2008)	Cytori Celution System	Enzymatic	Automated	295,000	CFU-F/g = 1.6 %	86.6 %
Aronowitz et al. (2013)	Cytori Celution System	Enzymatic	Automated	240,000	39,000 CFU-F/g (16 %)	93 %
	PNC Multi-Station: 35U collagenase/50 mL lipoaspirate. Incubate 30 min at 37 °C with constant agitation. Centrifuge at 2000 rpm for 10 min	Enzymatic	Manual	107,000	6,000 CFU/g (5.6 %)	57 %
	CHA Biotech Cha-Station	Enzymatic	Semi-automated	5000	390 CFU-F/g (7.8 %)	87 %
	Medi-Kan Lipokit with MaxStem	Enzymatic	Semi-automated	35,000	615 CFU-F/g (1.7 %)	72 %

References	Method summary	Mechanical or enzymatic	Automated, semi-automated, or manual	Total nucleated cells/cc lipoaspirate	ASC content	Viability
Doi et al. (2013)	Tissue Genesis Cell Isolation system	Enzymatic	Automated	702,000	n/a	80.7 %
	Lipoaspirate incubated with 0.075 % collagenase for 30 min at 37 °C with constant agitation, then centrifuged at 800g for 10 min	Enzymatic	Manual	701,000	n/a	82.4 %
Williams et al. (2013)	Tissue Genesis Cell Isolation System	Enzymatic	Automated	7,100,000	n/a	78 %
Güven et al. (2012)	Sepax Technology	Enzymatic	Automated	260,000	CFU-F frequency 14 %	>90 %
	Lipoaspirate incubated with 0.15 % (w/v) collagenase for 60 min at 37 °C with agitation	Enzymatic	Manual	160,000	CFU-F frequency 11 %	>90 %
Vilboa et al. (2014)	GID SVF Platform	Enzymatic	Semi-automated	719,000	n/a	83 %
Millan et al. (2014)	StromaCell by Microaire	Mechanical	Semi-automated	140,000	n/a	87.3 %
	Lipoaspirate incubated in 0.2 % (w/v) collagenase for 90 min at 37 °C	Enzymatic	Manual	368,000	n/a	74.5 %
Wang et al. (2012)	Medi-Kan Lipokit	Enzymatic	Semi-automated	n/a	41.67 %	n/a

Les populations cellulaires récupérées par simple centrifugation non enzymatique contiennent un plus grand nombre de cellules mononuclées du sang périphérique et moins de cellules progénitrices (114,115,116) vu que les ADSCs restent concentrées dans les structures vasculaires du tissu adipeux. De ce fait, sans lyse enzymatique de la matrice extracellulaire à base de collagénase, de nombreuses cellules progénitrices restent piégées à l'intérieur de l'endothélium et des fragments de tissu conjonctif de la graisse prélevée.

### **3-Les systèmes d'isolement automatiques/semi automatiques :**

Dans le but d'améliorer le rendement d'isolement de la SVF, de nombreuses entreprises ont développé des systèmes qui cherchent à optimiser le processus d'isolement en réduisant l'élément humain et en limitant les pertes de la viabilité due à la méthode de séparation, tout en continuant à respecter les méthodes de bonne pratique. (117)

Certains de ces dispositifs ont été capables d'isoler un grand nombre de cellules, alors que d'autres sont moins impressionnants.

Ces sociétés continuent d'améliorer les dispositifs et la technologie afin d'optimiser la récupération des cellules viables. Un grand nombre de ces entreprises sont actives dans les essais cliniques pour valider cliniquement leurs technologies, tout en fournissant des thérapies cellulaires par Internet aux patients qui en ont besoin, comme **l'essai STAR** (118) pour le traitement de la sclérodermie par l'entreprise « Cytori Therapeutics, Inc. » qui a reçu l'autorisation de la FDA et recrute des patients depuis Août 2015.

Ces systèmes automatiques et semi-automatiques ont tendance à être de petits systèmes autonomes capables de réaliser chaque étape du processus avec peu ou pas d'interférence du praticien. L'un des principaux avantages offerts par le bon nombre de ces systèmes est l'augmentation de la stérilité par le biais de l'utilisation d'un système fermé. Une fois que la graisse prélevée est introduite dans l'appareil, elle reste dans un environnement stérile, contrairement à de nombreuses méthodes manuelles.

Dans certains appareils, comme le **GID SVF** (GID Europe, Londres, Royaume-Uni), la graisse prélevée est récoltée directement dans le système (119). En dépit de la légère différence entre ces appareils, ils atteignent tous le même objectif final.

#### --Le système **Celution** :

Le système **Cytori Celution** (Cytori Therapeutics, Inc., San Diego, CA) a été signalé dans de multiples études, c'est un système fermé et entièrement automatisé qui utilise le mélange enzymatique breveté de Cytori, Celase.



**Figure 27** : Le système **Cytori Celution**(120)

Le système **Celution** est capable de traiter jusqu'à 360 cc de graisse prélevée à la fois, avec un rendement compris entre 240 000 et 360 000 cellules nucléées/cm<sup>3</sup> de graisse prélevée et traitée, avec une viabilité de 84-93 % tout en générant une population importante de progéniteurs (tableau 2)(121,122,123)

Le système **Celution** a été choisi pour être utilisé dans une variété d'essais cliniques, y compris le traitement des ulcères de jambes, traitement des fistules et dans l'augmentation mammaire. (124,125,126).

--Le système **GID SVF**:



**Figure 28** : Le système **GID SVF**(127)

Le système **GID SVF** offre une plate-forme entièrement jetable, à usage unique et à système fermé à l'aide de son mélange enzymatique breveté **GIDzyme-2** (128). L'appareil peut traiter jusqu'à 350 cc de tissu adipeux sec à la fois.

Vilaboa et coll. (2014) ont indiqué que l'utilisation de la plate-forme **GID SVF** leur a permis d'isoler 719 000 cellules nucléées/cm<sup>3</sup> de graisse prélevée, avec une viabilité de 83 %.(129)

## --Le système Genesis Icellator :



**Figure 29 : Le système Genesis Icellator(130)**

Le système d'isolation cellulaire **Genesis Icellator** (Tissue Genesis, Honolulu, HI) est un appareil qui donne des rendements cellulaires élevés .

C'est un système automatisé, fermé qui utilise un mélange d'enzymes de Tissue Genesis, (Adipase)(131). En 2013, Williams et coll. ont signalé un nombre stupéfiant de 7,1 millions de cellules nucléées SVF/mL de tissu adipeux canin, avec une viabilité de 78 % traitées à l'aide du système **Icellator** (Williams et al. 2013). Une autre étude menée par « Doi et al » a enregistré un rendement inférieur, mais tout de même impressionnant de 702 000 cellules nucléées/cm<sup>3</sup> de lipoaspirate avec une viabilité de 80,7 %.

Le système **Icellator** n'a pas été évalué par la FDA pour une utilisation chez l'homme.

## --Le système Sepax :



**Figure 30 : Le système Sepax(132)**

La technologie **Sepax** de BioSafe America (Biosafe Lac Léman, Suisse) est une méthode enzymatique, entièrement automatisée à système fermé. Bien qu'elle soit commercialisée principalement pour le sang du cordon ombilical, la moelle osseuse et le sang périphérique (133), elle a été utilisée également avec le tissu adipeux. Juvéniles (2012) ont rapporté un rendement de 260 000 cellules nucléées/ cc de lipoaspirate traité avec environ 14 % de **CFU-F**(colony-forming unit–fibroblast).

Le système Sepax-2 a reçu le marquage CE, l'approbation 510(k) de la FDA et l'approbation de la SFDA en Chine pour le traitement du sang de cordon ombilical, de moelle osseuse et de sang périphérique mais non du tissu adipeux.

### --Le système Lipokit :

Le **Lipokit** (Medi-Kan Int., West Hollywood, CA) est un autre système enzymatique semi-automatique. C'est un système tout-en-un qui utilise des seringues jetables sur mesure pour le traitement et la manipulation de la graisse prélevée, principalement pour la préparation la graisse, mais peut également être utilisé pour l'isolation de la SVF(134)



**Figure 31 : Le système Lipokit**

Une étude de Wang et al. (2012), a évalué les effets de l'utilisation de la trousse **Lipokit** pour des procédures CAL chez 18 patients. Ils ont déclaré 41,67% de ADSCs dans le SVF, mais aucune donnée sur la viabilité des cellules.

Ce rapport a été contredit par Aronowitz et al (2013), qui ont déclaré une fréquence d'ADSC beaucoup plus faible (1,7 %) avec un rendement en cellules nucléées assez faible, seulement 35 000 cellules environ/cc de graisse prélevée. La plate-forme **Lipokit** dispose d'un marquage CE ainsi que l'approbation 510 (k) de la FDA en tant que système de préparation de greffons pour lipofilling, mais non pas en tant que système d'isolation pour les cellules SVF.

### --Le système StromaCell :

Le système **StromaCell** a rapporté des rendements adéquats (Microaire Aesthetics, Charlottesville, VA).



**Figure 32 :Le système StromaCell**

La **StromaCell** est une cartouche centrifugeuse brevetée qui permet de récolter directement dans la boîte la graisse prélevée et de récupérer facilement la SVF après centrifugation à 1000g pendant 10 min (135). Dans une étude réalisée en 2014 par Millan et ses collaborateurs (2014), la digestion à base de la collagénase a été comparée à l'isolement mécanique utilisant le dispositif **StromaCell**. Bien qu'il isole moins de cellules que les méthodes manuelles standard à base de collagénase (368 000 cellules/cm<sup>3</sup> de lipoaspirate vs 140 000 cellules/cm<sup>3</sup>/cc de lipoaspirate), ils ont rapporté des compositions similaires en termes de contenu en progénitures lorsqu'ils sont analysés par cytométrie de flux.



---

***Les applications des  
cellules souches adipeuses***

---



## I- Les applications des cellules souches dans la chirurgie esthétique :

### 1-Augmentation mammaire :

L'amélioration du volume à l'aide de matières grasses a suscité un intérêt exceptionnel au cours des 10 à 15 dernières années.

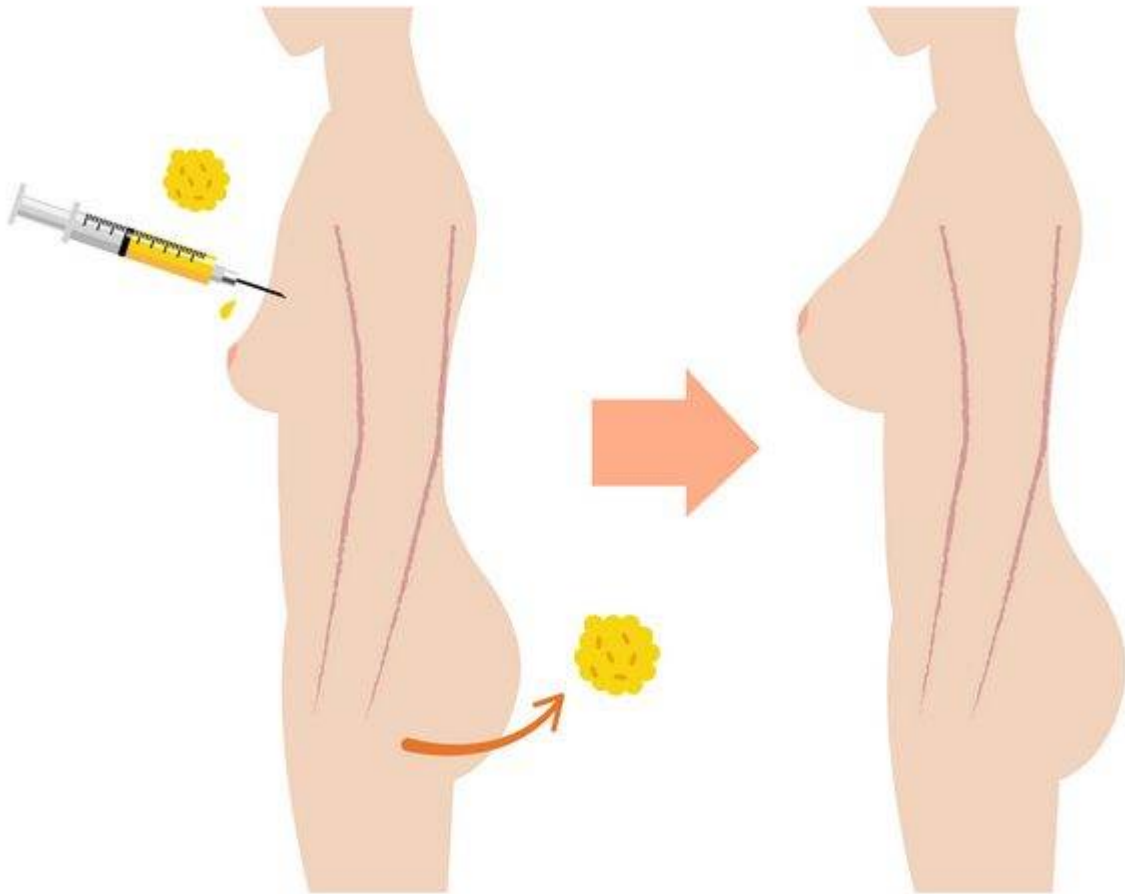
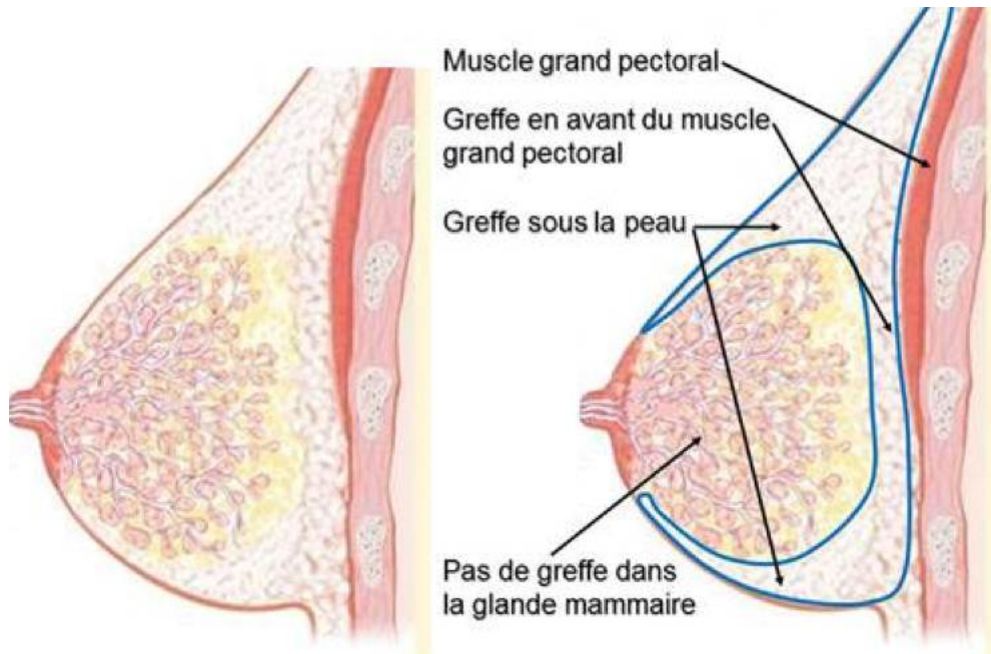


Figure 33 : Réinjection de la graisse autologue au niveau des seins(136)

L'augmentation mammaire à l'aide de graisse autologue, décrite il y a plus de 30 ans (137) offre l'avantage potentiel d'obtenir une augmentation de la forme et un toucher plus naturel, sans l'utilisation de matériel prothétique et sans risques associés de contracture capsulaire et de lymphome anaplasique à grandes cellules.(138).



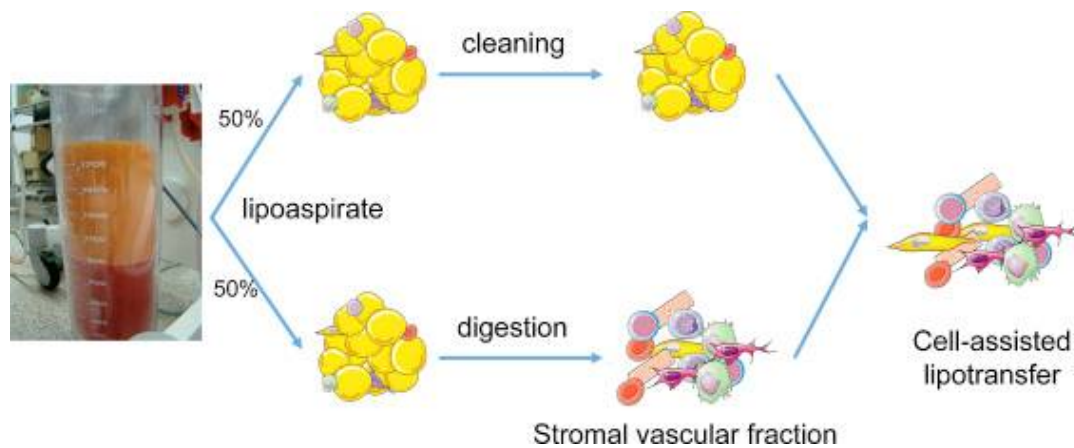
**Figure 34 :** Zones de greffe des cellules de graisse(139)

La graisse doit être revascularisée par le milieu receveur. Les réinjections se font dans le muscle pectoral et sous la peau pour les reconstructions par prothèses, ou dans l'ensemble des plans tissulaires pour les reconstructions autologues à partir d'incisions de 1 à 2 mm à l'aide de micro-canules.

La survie des graisses greffées pourrait être améliorée en utilisant une population enrichie d'ADSC.

L'utilisation d'ADSC pour prolonger la survie des graisses autologues injectées simultanément a été étiquetée « lipo-transfert assisté cellulaire (CAL)». (140)

CAL est produit par la centrifugation de lipo-aspirat traité à la collagénase, la filtration du culot remis en suspension pour éliminer les débris cellulaires et extracellulaires, ensuite une seconde centrifugation et en fin le mélange du culot enrichi en ADSC résultant avec du lipo-aspirat standard. (141).



**Figure 35 :** Lipotransfert assisté par cellule

## 2-Rajeunissement de la peau :

Le vieillissement cutané implique plusieurs processus biologiques dégénératifs, en particulier la réduction de la production du collagène par les fibroblastes.

Les ADSC, les cytokines et les facteurs de croissance sont tous impliqués dans la stimulation de la synthèse du collagène fibroblastique qui joue un rôle dans le rajeunissement de la peau (142).

Plusieurs études ont identifié le potentiel des cellules souches dans l'augmentation de l'épaisseur et de la densité cutanées des fibres de collagène chez les souris âgées (143), ainsi dans la diminution des rides (144).

Cependant, le mécanisme impliqué dans ce processus reste encore flou mais certains mécanismes proposés comme l'activation paracrine des fibroblastes dermiques et l'angiogenèse cutanée ont été suggérés par des chercheurs (143). Park et ses collègues dans leur étude clinique (142) ont démontré que la combinaison des ADSC avec des cellules de lipoaspirate autologues administrées par voie intradermique à un patient âgé ont entraîné une amélioration de la texture de la peau, des rides et l'épaisseur du derme 8 semaines après le traitement.

Pendant la chirurgie du lambeau cutané, la partie distale de la peau est souvent privée d'un bon approvisionnement en flux sanguin, bien qu'il y ait une reprise innée de cette pénurie sanguine. Néanmoins, ceci reste encore une problématique surtout par rapport au visage.

Jeong et ses collègues (145) ont rapporté que le potentiel angiogénique des ASC peut être efficace pour améliorer le flux sanguin vers la peau distale pendant les chirurgies esthétiques du lambeaux de peau car ils peuvent se différencier en microvaisseaux lors des conditions ischémiques.

### 3-Rajeunissement du visage :



**Figure 36 :** Rajeunissement de la peau et amélioration du volume avec l'injection de Micro Superficial Enhanced Fluid Fat

(A, C) Vues avant traitement et (B, D) après traitement d'une femme de 49 ans (146)

Le processus de vieillissement dans la zone du visage est un processus complexe qui altère la forme et la texture. Les ASC sont principalement utilisées en chirurgie esthétique comme cellules germinales et jouent un rôle biologique et thérapeutique crucial dans la réduction et la prévention du photovieillissement cutané à côté des capacités anti-vieillessement du TGF- $\beta$  (147).

Il y a peu ou pas d'études documentant l'application des cellules souches dans le rajeunissement du visage. Cependant en 2016, l'étude clinique de Xu et ses collègues a comparé l'efficacité thérapeutique des ASC à celle des cellules souches pluripotentes (CSP) dans la réduction du processus de vieillissement cutané. Ils ont injecté à la fois les ASC et les CSP dans la peau du visage et ils ont conclu dans leur rapport que les ASC et les CSP étaient capables d'améliorer efficacement l'érythème et la mélanine, qui sont des indices faciaux (148).

#### **4-Rajeunissement de la main :**

L'aspect des mains reflète le véritable âge d'une personne. Sur la base de certaines études il a été démontré que l'âge d'une personne pourrait être estimé en regardant sa main. La dermatohéliose et le photovieillissement qui sont des effets extrinsèques sur la main entraînent des rides et une pigmentation irrégulière sous forme de lentigines solaires, d'hypopigmentation ponctuée, de purpura solaire, de kératose séborrhéique, de kératose actinique et de télangiectasie.



**Figure 37 :** Rajeunissement de la main par les cellules souches

Le vieillissement est également responsable de la disparition progressive de la plénitude sous-cutanée et de l'atrophie des tissus due à l'épuisement du collagène et à la déshydratation. Cela entraîne une apparition des rides au niveau de la peau dorsale, une plus grande visibilité des tendons extenseurs et rend les veines sous-cutanées plus bleues et tortueuses.

Un rajeunissement visible des mains et du décolleté est possible avec les cellules souches de graisses autologues. La graisse est ainsi injectée sous anesthésie locale par des canules émoussées afin de réduire le risque de perforation de la veine dorsale. On a besoin de 10 à 30 ml de graisse pour donner à la main un aspect gonflé et légèrement trop plein. Egalement, un petit volume de tissu graisseux doit être injecté à la base de chaque doigt, pour donner un aspect uniforme à toute la main.

### **5-ADSC pour l'alopecie :**

L'[alopecie androgénétique](#) – dénommée calvitie masculine et féminine – est provoquée par des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux. Il existe quelques médicaments pour traiter la perte de cheveux, par contre les plus efficaces pourraient avoir des effets secondaires tels que la perte de libido et la dysfonction érectile.

Les cellules souches du tissu adipeux sont utilisées pour créer une nouvelle solution (lotion) afin de booster la repousse des cheveux lors de calvitie masculine. Les scientifiques ont constaté que le tissu adipeux conjonctif libérait des hormones de croissance qui aident les cellules à se développer. Ces cellules souches contiennent un certain nombre de facteurs de croissance qui améliorent la taille des follicules pileux et elles peuvent également augmenter à la fois la densité et l'épaisseur des cheveux.



**Figure 38** : Avant et après 4 mois de Mesogreff

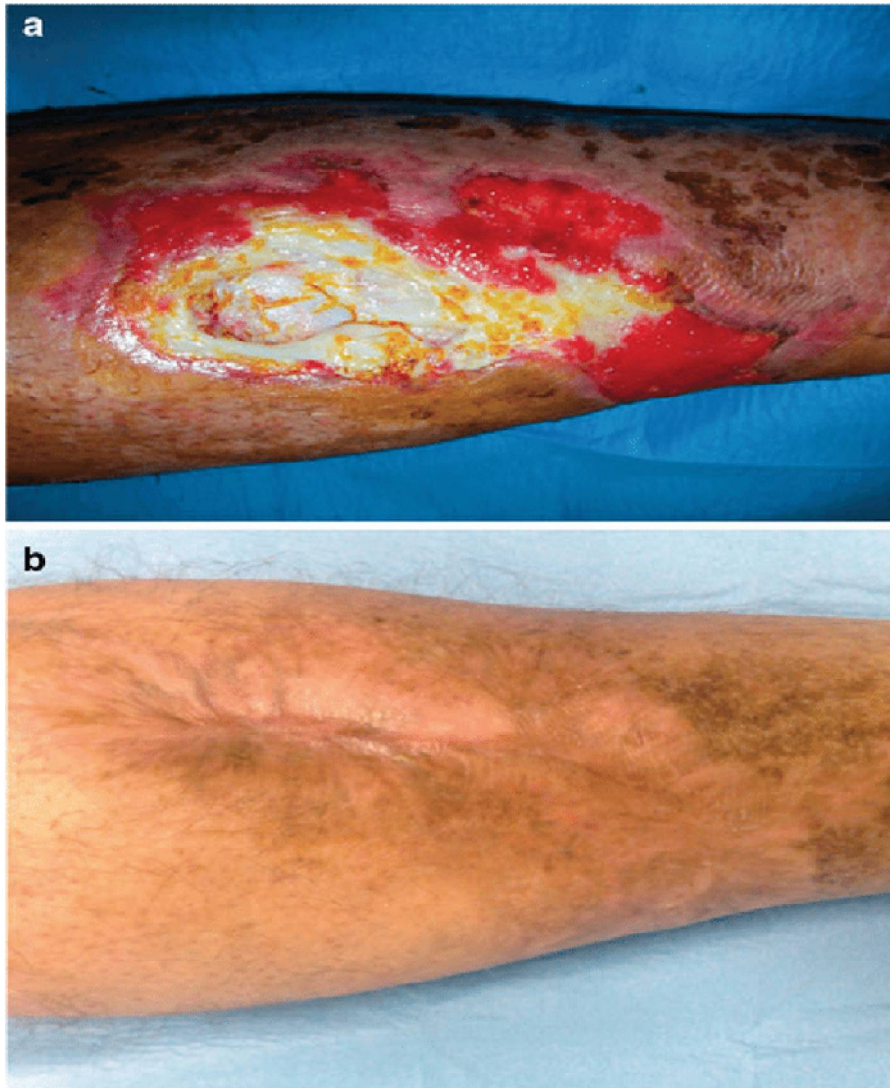
## **II-Les applications des cellules souches dans la chirurgie réparatrice :**

### **1-Cicatrisation des plaies**

La réparation des plaies est un processus complexe d'inflammation, d'angiogénèse, de formation de nouveau tissu et de remodelage (149, 150). Les cellules souches s'intègrent à l'environnement local, contribuant ainsi à la cicatrisation des plaies en sécrétant des molécules de signalisation, en accélérant la réparation et la différenciation(151) .

L'effet paracrine des ADSC résulte de la sécrétion de cytokines telles que le TGF- $\beta$ , le VEGF, le facteur de stimulation des colonies de granulocytose / macrophage (GM-CSF), le facteur de croissance hépato-cyte (HGF) et le facteur 1 dérivé du stroma (SDF-1) ) (152,153,154).

En plus de faciliter la cicatrisation des plaies, elles peuvent également recruter et stimuler les cellules souches endogènes pour qu'elles participent au processus (155).



**Figure 39 :** Cicatrisation des plaies par les cellules souches adipeuses(156)

(a) Une plaie post-traumatique avec exposition aux os et aux tissus mous avant le traitement.

(b)Après traitement avec des cellules souches dérivées de l'adipose et du plasma riche en plaquettes, la plaie a été complètement guérie à la semaine 6. (156)

## 2- Syndrome de Parry-Romberg:



**Figure 40** : Syndrome de Parry-Romberg

La maladie de Parry-Romberg est une maladie rare responsable d'une atrophie hémifaciale progressive touchant le derme, la graisse, la peau, le muscle, le cartilage et l'os. La CAL a été utilisée pour une rétention de volume supérieure à la lipoinjection standard dans le remplissage facial pour la microsomie craniofaciale Parry-Romberg et / ou le maintien à long terme du volume avec une session de remplissage lipo-remplissant proportionnelle à entre une et trois séances de lipo-remplissage standard.

L'ajout de plasma riche en plaquettes (PRP) à l'ADSC ou au SVF a également été préconisé comme moyen d'améliorer la survie cellulaire après une lipo-injection. Lorsqu'un échantillon de tissu infiltré de graisse est coupé et examiné au niveau cellulaire, l'échantillon peut être raisonnablement divisé en trois zones concentriques : la zone périphérique, la zone régénératrice et la zone centrale.

### **3-Reconstruction mammaire post-oncoplastique :**

La greffe de graisse autologue a eu un succès limité dans la reconstruction mammaire avec des taux de résorption allant de 25% à 80% et des complications telles que la nécrose graisseuse, la formation de kystes et les microcalcifications chez les patients recevant un transfert de graisse autologue en plus d'une procédure de reconstruction primaire.

Dans le but de réduire le taux de résorption, le lipotransfert assisté, décrit pour la première fois par Matsumoto et al (157) en 2006, implique l'enrichissement de lipoaspirats autologues avec des ADSC avant la greffe. L'enrichissement des lipoaspirats graisseux autologues avec des ADSC qui ont été expansés ex vivo a eu des résultats plus positifs en termes de rétention de volume, probablement en raison d'un meilleur maintien du greffon grâce à une augmentation de la vascularisation et de la synthèse du collagène au sein du greffon.(158). Kollé et al ont démontré la présence de la graisse résiduelle d'un volume > 80% chez 10 patients sur 121 jours utilisant du lipoaspirate abdominal enrichi en ADSC qui avait été expansé ex vivo pendant 14 jours avant la réimplantation dans le bras postero-supérieur. Par rapport aux témoins, il y avait des quantités plus élevées de tissu adipeux, moins de tissu nécrotique et de tissu conjonctif nouvellement formé dans les greffons enrichis en ADSC.(159).

### **4-Les ulcères du pied diabétique:**

Les ulcères du pied diabétique sont connus pour leur récurrence ou leur incapacité à guérir. Ces lésions ne s'améliorent pas avec le temps et ont tendance à s'aggraver. Une chirurgie reconstructrice étendue peut être nécessaire pour traiter même de petites lésions en raison de l'ischémie diffuse entourant ces lésions, et elle peut ne pas réussir chez ces personnes en raison de la faiblesse du patient ou de basses capacités de régénération locale.

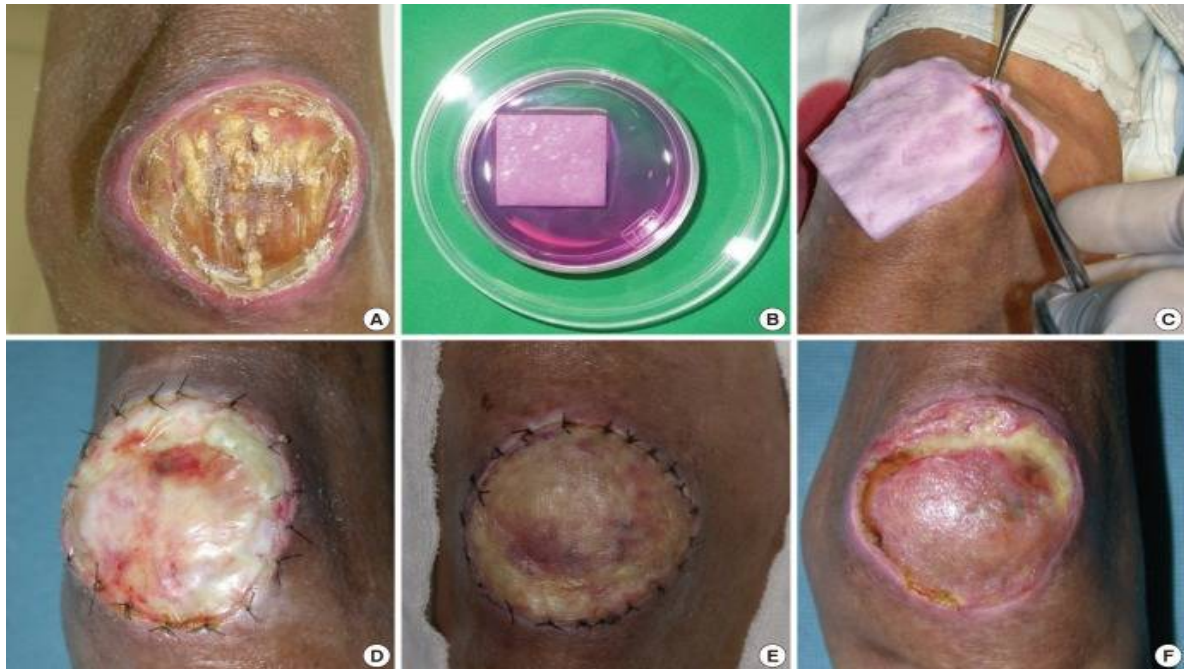
Plusieurs types de chirurgies reconstructives conventionnelles ont été introduits chez les patients présentant des lésions cutanées chroniques non cicatrisantes (160,161,162) . Actuellement, la thérapie cellulaire utilisant les ASC peut être une bonne technique alternative. L'administration de cellules au lésion peut renforcer les capacités de régénération locale qui ont été épuisées au cours de maladies prolongées.

Une seule séance de thérapie cellulaire peut être efficace, mais le résultat dépend de la taille, de la profondeur et du type de la lésion. Lorsque la lésion est très importante ou relativement profonde, une régénération tissulaire réussie peut être accomplie par des thérapies cellulaires répétées ou par ingénierie tissulaire en utilisant des matériaux d'échafaudage et des cellules adéquates. Le derme allogénique ou une éponge de collagène peuvent être utilisés comme échafaudage pour la régénération des tissus mous sous la peau. Les échafaudages doivent être immergés dans une suspension cellulaire afin que les cellules puissent s'infiltrer dans le matériau. Un débridement adéquat de la plaie est également essentiel avant de placer le matériau d'échafaudage.

Lorsque la lésion est plate et volumineuse, un type de derme artificiel (Terudermis®) contenant une fine membrane de silicone sur une éponge de collagène peut être un excellent choix car la couche de surface en silicone peut être suturée à la peau adjacente en tant que surface protectrice. L'avantage de ce type d'ingénierie tissulaire est la facilité de répéter la procédure au cours de la régénération. La fine coque en silicone se décolle facilement après 10 à 14 jours et un autre derme artificiel traité par cellules peut être appliqué sur le précédent. Deux semaines après l'application, une croissance vasculaire apparaît et une fine greffe de peau peut être placée sur le lit vasculaire nouvellement conçu (Figure 40 ).

Ce type de thérapie cellulaire peut être une bonne option de traitement pour les petites lésions traumatiques ou les cancers de la peau pour éviter les chirurgies reconstructives utilisant des lambeaux locaux (163,164,165). Lorsque les lésions sont

profondes avec une petite surface, la cavité interne peut être remplie d'un derme imprégné d'ASC et recouverte d'un morceau de Terudermis® . Une petite ouverture de moins de 10 mm de diamètre se réépithélialise généralement dans les 3 semaines lorsque cette technique est appliquée.



**Figure 41 ::** Prise en charge d'un ulcère diabétique chronique au niveau du genou à l'aide d'une thérapie à base de cellules souches adipeuses et d'une éponge de collagène (166)

(A) Plaie ouverte chronique sur la région du genou avec exposition de l'os rotulien (avant traitement). (B) Une taille adéquate de derme artificiel (Terudermis®) est immergée dans une suspension cellulaire. (C) Le débridement de la plaie et l'application de derme artificiel ensemencé d'ASC est placé sur le défaut et suturé à la marge de la plaie adjacente. (D) La croissance des tissus vasculaires est notée après 2 semaines. (E) Après le retrait de la couche de silicone du derme artificiel, une fine greffe de peau d'épaisseur fendue est placée sur le lit vasculaire artificiel. (F) Deux semaines après le placement de la greffe de peau.

## 5-Sclérodermie :

La sclérodermie est une maladie auto-immune classée en deux principaux sous-groupes : la sclérodermie cutanée limitée (LS) et la sclérodermie cutanée diffuse (DS). La LS affecte principalement la peau et elle est reconnue pour son évolution en deux étapes, un stade inflammatoire précoce et un stade fibrotique tardif (167). Actuellement, les traitements immunosuppresseurs couramment utilisés entraînent des effets secondaires dévastateurs à long terme. Aucun traitement curatif établi pour la LS n'est actuellement disponible.

Les atteintes des mains sont presque toujours présentes et entraînent une dégradation significative de la qualité de vie des patients. Le handicap des atteintes de la main représente 75 % du taux global d'incapacité dans cette maladie. Cet handicap résulte principalement du phénomène de Raynaud, des acrocyanoses, des ulcères digitaux ischémiques et traumatiques, de la calcinose sous-cutanée et de la fibrose cutanée. L'amélioration fonctionnelle de la main sclérodermique est donc une priorité dans la prise en charge de ces patients.



**Figure 42 :** La main sclérodermique. Dans la sclérodermie, Les doigts se déforment à cause de l'accumulation anormale de tissu fibreux, responsable de la perte de leur mobilité.

La transplantation de cellules souches est une approche thérapeutique relativement nouvelle pour le traitement des maladies auto-immunes et autres. Il a été démontré que les cellules souches mésenchymateuses (CSM) possèdent des propriétés immunomodulatrices (168). Par conséquent, la transplantation de CSM est une thérapie prometteuse pour réactiver le système immunitaire afin de diminuer la fibrose et de restaurer la microvascularisation pour le LS. Les ADSC comme source de CSM exercent potentiellement des effets immunosuppresseurs(169) . Des études sur les ADSC humains et murins ont documenté leur capacité à libérer des facteurs paracrines associés à la suppression de la réponse immunitaire (170-171).

### **6-Cicatrisation des plaies de brûlures :**

Un autre défi clinique pour la chirurgie plastique se présente par les brûlures graves. Les options de traitement actuelles pour ce genre de brûlures sont souvent insuffisantes pour reconstruire les défauts de la peau et des tissus mous. Deux groupes ont étudié l'application potentielle des ASC pour le traitement des brûlures. Loder et coll. (172) ont démontré que trois types de greffons : le tissu adipeux traité, les ASC ou les isogreffes adipeuses mixtes, amélioreraient certains aspects de la cicatrisation des plaies dans un modèle murin de brûlure. En particulier, ils ont montré que les isogreffes graisseuses restent viables au début de la période de cicatrisation de la plaie lorsqu'elles sont placées sur le site de brûlure, que la profondeur et la zone de brûlure de la plaie ont été réduites chez les souris traitées avec de la graisse et / ou des ASC et enfin que les marqueurs apoptotiques étaient significativement réduits chez les souris recevant des traitements comprenant des ASC. Dans les travaux de Bliley et al.(173), l'injection d'ASC concentrées dans une brûlure a amélioré la vascularisation et le dépôt de collagène de type I et III. De plus, l'administration d'ASC a amélioré la différenciation des adipocytes au sein de la brûlure, indiquant que ces cellules ont le potentiel d'initier la voie adipogène dans les tissus natifs.



---

## *Discussion*

---



Contrairement à l'opinion classique selon laquelle le tissu adipeux sert d'organe inerte pour stocker l'excès d'énergie sous forme de graisse, il est maintenant bien reconnu que les tissus adipeux sont en fait l'un des organes les plus grands et les plus dynamiques de notre corps et jouent un rôle central dans la régulation de l'homéostasie énergétique. En réponse à des altérations de l'état nutritionnel, telles qu'un apport calorique excessif, le jeûne, une exposition à des températures plus basses, l'exercice, les tissus adipeux sont parmi les premiers organes à réagir. En plus de la lipolyse et de la synthèse des acides gras, ils subissent également un remodelage étendu dans divers aspects, y compris la taille et la morphologie des cellules, l'angiogenèse, les réponses normoxie / hypoxie, les caractéristiques de blanchiment / brunissement et les réactions immunitaires. Plus important encore, la reprogrammation de diverses voies dans les tissus adipeux conduit finalement à des changements substantiels dans les modèles d'expression / sécrétion des tissus adipeux, ce qui élargit et perpétue les influences locales de manière systémique.

Par ailleurs, la flambée des applications cliniques d'ADSC augmente le besoin d'informations claires et fiables sur l'efficacité et la sécurité des techniques mécaniques, enzymatiques ainsi que manuelles et sur les équipements automatisés qui facilitent la séparation de la fraction vasculaire stromale(SVF) du tissu adipeux.

D'un côté, les techniques mécaniques telles que le simple lavage ou la centrifugation du lipoaspirate sont attrayantes car elles sont simples, rapides et généralement non associées à des équipements coûteux ou jetables. D'autre côté, les méthodes enzymatiques, bien que plus coûteuses que les techniques mécaniques, elles donnent plus de cellules nucléées avec un nombre plus élevé de cellules progénitrices par volume de lipoaspirate traité, elles peuvent être jusqu'à 1000 fois supérieures en nombre de cellules progénitrices SVF que les méthodes mécaniques.

De nos jours, plusieurs entreprises font la publicité des systèmes mécaniques automatisés et semi-automatisés, mais beaucoup d'entre eux n'ont pas publié d'articles pour attester l'existence de ces appareils. En outre, bon nombre de ceux qui ont été élaborés ont été jugés inefficaces en milieu clinique, comme le système **Fastem/Corios** récemment décrit par Domenis et al (2015).(174)

Ces derniers ont comparé trois méthodes d'isolement de la SVF et d'amplification cellulaire. Dans l'ensemble, ils ont conclu que les deux méthodes enzymatiques examinées, le **Lipokit** et le système **Celution**, ont permis d'obtenir un nombre significativement plus élevé de cellules nucléées et de progéniteurs clonogènes et multipotents pour l'amélioration de la greffe de graisse. Toutefois, le système **Fastem/Corios** n'a pas été en mesure d'isoler les cellules adéquates pour qu'elles puissent être utilisées de façon significative et améliorer une greffe de graisse.

Néanmoins, les systèmes fermés et enzymatiques peuvent être très coûteux, dont certains coûtent plus de 50 000 \$. En plus de l'achat de l'appareil, bon nombre d'entre eux ont besoin des kits jetables qui coûtent des centaines de dollars.

Un système mécanique comme le **StromaCell** offre les avantages d'un système stérile fermé et tend à être plus abordable. Par ailleurs, il n'offre pas le rendement élevé qu'offre les systèmes enzymatiques tels que le système **Cytori Celution** ou le système **Icellator** de (Tissue Genesis). En outre, le temps de traitement varie d'un système à l'autre, les systèmes mécaniques de 15 à 30 minutes et les systèmes enzymatiques variant entre 60 et 90 minutes selon la quantité de tissus traités.

Lorsqu'on envisage l'utilisation clinique des cellules souches, il faut être conscient du fait que le traitement cellulaire et tissulaire présente un risque d'endommagement et/ou de contamination des cellules. La réglementation de la thérapie par cellules souches est donc primordiale pour garantir la sécurité des patients. Pour cela, le nombre croissant de procédures esthétiques «à base de cellules souches» est préoccupant, en raison du manque de surveillance et d'études ou d'essais scientifiques qui permettent d'évaluer leur efficacité et innocuité in vivo.

De même, la contamination potentielle et les dommages des cellules deviennent un problème lorsque les produits à base de cellules impliquent plus qu'une manipulation minimale, y compris la différenciation et l'expansion cellulaire lors de la culture (175). En théorie, les cellules prélevées d'un patient et remplacées au cours de la même intervention chirurgicale ne présentent pas un plus grand risque de transmission de la maladie que la chirurgie elle-même (175). Cependant, la culture cellulaire implique l'utilisation de sérum non humain, généralement obtenu à partir de veaux fœtaux, et présente donc un risque potentiel d'infection à prion (176). À la lumière de cela, les directives actuelles de la FDA spécifient que le sérum de veau fœtal doit provenir d'un pays certifié indemne de cette maladie.

De plus, l'expansion cellulaire *in vitro* peut également impliquer l'utilisation de cellules nourricières xénogéniques, en particulier dans le cas de cellules souches embryonnaires humaines. Ce qui pose un risque potentiel de transmission de maladies infectieuses.

En outre, un autre problème de sécurité se présente, concernant la transformation maligne des cellules souches. Ces cellules présentent des similitudes évidentes avec les cellules souches cancéreuses et il a été démontré que les cellules stromales mésenchymateuses peuvent subir une transformation maligne spontanée après une culture *in vitro* à long terme (177).

Généralement, au fur et à mesure que les cellules se répliquent, des erreurs se produisent. De plus, le traitement *in vitro* des cellules avec des facteurs de croissance, des cytokines et des chimiokines pour les développer et les différencier, peut entraîner des changements imprévus des propriétés cellulaires. Alors, une amélioration des méthodes d'évaluation d'ADSC, de leur reproductibilité, de leur sécurité et de la qualité des cellules expansées *in vitro* est cruciale. Ainsi, la production de cellules génétiquement stables est une étape vers l'assurance que les cellules ne se transformeraient pas, conduisant à une descendance génétiquement aberrée lors de la mise en culture. En vérité, la production d'ADSC de qualité clinique en accord avec les procédures GMP (good manufacturing practices) nécessite l'identification et le contrôle minutieux de toutes les phases de la manipulation cellulaire.

Dans ce sens, peu d'études se sont concentrées sur la sécurité d'ADSC humaines en culture par évaluation moléculaire de la stabilité génomique (178,179). En raison du manque d'indications internationales sur les évaluations de la stabilité génétique, la technique du caryotype est l'analyse la plus fréquemment utilisée(180). D'autres méthodes consistent dans l'analyse de l'instabilité micro-satellite (MSI), la longueur des télomères et l'activité de la télomérase.

En utilisant toutes les méthodes mentionnées ci-dessus, la sensibilité potentielle des ADSC expansées in vitro aux altérations génétiques était évaluée à 14 jours de culture (fin de P1)(179). En conséquence, aucun cas de MSI (MicroSatellite Instability), aucune altération du caryotype, ni modification de la longueur des télomères et de l'activité de la télomérase ou de l'expression génique de réparation des mésappariements ne sont détectées, soutenant ainsi l'absence d'accumulation de dommages génétiques aux premiers passages de culture.

Outre cela, dans un rapport récent, le caryotype des ADSC après expansion a été analysé entre P12 et P14 en présence de 5% de surnageant riche en facteurs de croissance de plaquettes ou 10% de FBS (fetal bovine serum). Comme résultat, il a été confirmé que les ADSC expansées dans les deux milieux montrent un phénotype inchangé tel que testé par cytométrie en flux et une absence de lésion génétique(180).

Li et coll.(178) ont réalisé un procédé d'explant pour isoler et étendre dans un milieu sans sérum les ADSC selon les directives GMP actuelles. Les caractéristiques biologiques, telles que la morphologie cellulaire, le caryotype, le cycle cellulaire, l'immunophénotype et les facteurs de croissance, sont évaluées à différents passages de culture (n. 1, 3, 5, 10, 15, 20). Même si le taux de prolifération de l'ASC commence à ralentir significativement après 15 passages, aucune aberration chromosomique évidente n'est observée avant 20 passages.

A l'opposé, d'autres études ont démontré que les cellules stromales mésenchymateuses peuvent subir une transformation maligne spontanée lors de la culture in vitro à long terme(177).

De ce fait, malgré l'énorme potentiel des cellules souches démontré dans les tests précliniques, il est donc essentiel de reconnaître et d'apprécier à la fois les promesses et les limites de l'utilisation des cellules souches (181).

D'un autre coté, l'utilisation des cellules souches adipeuses s'est largement étendue. Plusieurs études ont été mené afin d'évaluer leurs efficacité et innocuité notamment lors de l'augmentation mammaire où la graisse greffée nécrotique est associée à la douleur, à l'enflure et à l'érythème, aux kystes huileux, à la grosseur du sein et aux microcalcifications oncologiquement suspectes à la mammographie.

Dans une revue systématique de 1453 cas de lipo-sculpture pour augmentation mammaire, la technique s'est révélée à la fois efficace (avec des volumes conservés entre 55 et 82%) et raisonnablement sûre avec des complications nécessitant une hospitalisation dans 6% des cas.(182)

Avec un suivi moyen de 16 mois, des doutes persistent sur la rétention de volume à long terme et la fiabilité à long terme de la surveillance oncologique des seins liposculpturés.

Dans un autre contexte, les ADSC ont été récemment utilisé dans le traitement de la sclérodémie et notamment dans ses atteintes digitales. Il en résulte une diminution importante de la fibrose cutanée et une augmentation de la vascularisation locale chez des souris avec une sclérodémie induite par des injections itératives de bléomycine et traitées par des injections de graisse et de SVF. (183)

En ce qui concerne le phénomène de Raynaud, il a été prouvé à travers une étude récente une amélioration importante de la douleur, ainsi qu'une baisse du nombre, de la durée et de la sévérité des crises liées au froid suite à l'injection de tissu adipeux dans 12 mains de patients atteints de phénomène de Raynaud (11 secondaires et 1 primaire) (184). « Del Papa et al. » ont également prouvé l'efficacité de l'injection de SVF dans le traitement des ulcères digitaux lors de la sclérodémie avec une guérison en 4 semaines en moyenne, ainsi qu'une diminution de la douleur et une augmentation significative du nombre de capillaires objectivée par capillaroscopie à 1, 3 et 6 mois(185).

D'un autre coté, le protocole SCLERADEC (NCT01813279) (186) réalisé en 2013 par l'équipe du Pr Magalon a illustré la sécurité de l'injection sous-cutanée de la SVF au niveau des doigts, au contact des pédicules vasculonerveux, de 12 patients sclérodermiques, ainsi qu'une amélioration potentielle des scores fonctionnels tels que : Le Cochin Hand Function Scales (CH), le Raynaud Condition Score (RCS) et le Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ) à 6 mois au sein du protocole mais également lors de la réévaluation à 1 an (187).

Egalement, l'efficacité des ADSC dans la cicatrisation des plaies a été évalué. « Kim et al. » dans une étude récente ont démontré clairement que l'administration des ADSC à des souris présentant une plaie épaisse, soit par voie intraveineuse, intramusculaire ou topique, accélère la cicatrisation. Fait intéressant, en plus d'augmenter le taux de guérison, les ADSC ont amélioré le remodelage des plaies, avec une meilleure fermeture. Par ailleurs, les effets des ADSC ne dépendaient pas de la méthode d'administration.

Relativement à la chirurgie mammaire conservatrice, la sécurité oncologique de la greffe de graisse autologue a été évaluée dans de multiples séries prospectives et rétrospectives de patients ayant subi un BCS (breast conservative surgery) ou une mastectomie. A ce jour, la plus grande étude rétrospective axée sur l'utilisation des ADSC chez des patientes ayant des antécédents de cancer du sein, a été menée par Kronowitz et al. Ces auteurs ont mené une étude contrôlée rétrospective appariée de 719 patientes subissant un lipofilling du sein après résection tumorale. En résultat, il n'y avait pas d'augmentation de la récurrence locorégionale ou systémique ou un deuxième cancer du sein. (188,189).

Parallèlement, dans une autre étude rétrospective menée par Petit et al, (190) qui portait sur la récurrence locale était composée de 370 patientes ayant subi une mastectomie (1,35%) et 143 patientes ayant subi une BCS (2,19%), les auteurs ont conclu qu'il n'y avait aucune différence dans le taux de récurrence de l'un ou l'autre groupe par rapport aux témoins. Plusieurs autres études ont montré des taux de récurrence similaires chez les patients ayant subi uniquement un BCS par rapport aux

témoins(191). Par conséquent, il ne semble pas y avoir de différence dans le taux de récurrence chez les patients subissant une greffe de graisse autologue après un BCS ou une mastectomie et une reconstruction.

L'essai RESTORE-2 a évalué de manière prospective l'innocuité oncologique de la greffe de graisse enrichie en ADSC chez les patients subissant un BCS avec des défauts allant jusqu'à 150 ml. Au total, 67 patients ont signalé des niveaux élevés de satisfaction à l'égard des résultats esthétiques. Aucune récurrence locale n'a été signalée dans les 12 mois suivant la procédure. Cependant, ce temps de suivi n'est pas suffisant pour étudier adéquatement l'innocuité oncologique de cette technique.

Au sujet de la calvitie masculine, aucun essai randomisé et contrôlé par placebo chez l'homme n'a exploré les effets et la sécurité de l'extrait de constituants des cellules souches dérivées de l'adipose.

Une équipe de chercheurs de l'hôpital Yangsan de l'Université nationale de Pusan, en Corée du Sud a recruté 38 patients – 29 hommes et neuf femmes atteints de calvitie et a ainsi constaté une «augmentation significative du nombre de cheveux» après 16 semaines.

Sur les 38 patients qu'ils ont étudiés, la moitié a reçu une solution placebo qui ne contient pas d'hormones de croissance et l'autre une solution de cellules souches. Chaque patient a lui-même appliqué la solution ou le placebo sur sa tête. L'auteur principal de cette étude, Young Jin Tak, a confirmé : « Au bout de 16 semaines, le groupe qui a reçu les cellules souches a connu une augmentation significative du nombre de cheveux et du diamètre des follicules ».

L'étape suivante devrait mener des études similaires auprès de populations nombreuses et diverses pour l'approbation des effets bénéfiques de cellules souches adipeuses sur la croissance des cheveux et la clarification des mécanismes responsables de leur action chez l'homme». Ainsi, cette solution créée à partir de protéines sécrétées par les cellules souches présentes dans les tissus adipeux se révèle à la fois sûre et efficace.

A l'heure actuelle, malgré que la thérapie cellulaire à base de cellules souches adipeuses ait montré un grand potentiel, il existe très peu de preuves cliniques permettant la mise en œuvre de routine. Ceci dit, des études d'une meilleure qualité restent indispensables pour obtenir des conclusions rationnelles concernant l'efficacité des thérapies cellulaires.



---

## *Conclusion*

---



Le tissu adipeux, permettant des prélèvements d'un gros volume de tissu sans dégâts majeurs pour le donneur, représente une source importante de cellules souches multipotentes.

Les cellules souches adipeuses présentent des propriétés et des potentiels thérapeutiques très importantes ce qui a permis leur utilisation dans différentes spécialités.

Bien que les méthodes mécaniques puissent être rentables, les méthodes enzymatiques permettent d'obtenir une meilleure SVF pour son utilisation en milieu clinique.

Malgré tout les progrès au niveau des techniques d'isolement des ADSC, leurs sécurité et efficacité restent toujours un sujet de débat, ce qui impose la multiplication des efforts afin de répondre à un tas de questionnements.



---

## *Résumés*

---



## Résumé

**Titre :** L'utilisation des cellules souches adipeuses dans la chirurgie esthétique et réparatrice

**Auteur:** EL MORER Amine

**Directeur de la thèse:** Pr.EL MAZOUZ Samir

**Mots clés :** Les cellules souches adipeuses, tissu adipeux, fraction vasculaire stromale.

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées, caractérisées par leur pouvoir d'auto-renouvellement permettant de maintenir une réserve cellulaire permanente, mais également par leur capacité à se différencier en cellules spécialisées.

Ces cellules émanent de plusieurs sources, notamment du tissu adipeux qui présente différents avantages : facilité de prélèvement, abondance et richesse en cellules souches.

L'utilisation clinique des cellules souches dérivées du tissu adipeux (ADSCs) dans diverses indications est en plein essor en médecine. Les ADSCs sont isolés sous forme de fraction vasculaire stromale (SVF) par des méthodes enzymatiques ainsi que mécaniques.

Les méthodes enzymatiques offrent une efficacité nettement supérieure au processus de séparation par rapport aux méthodes mécaniques. Alors que le processus d'isolement par les méthodes mécaniques est plus sûr, moins coûteux et moins long.

Au cours des dernières années, l'utilisation des cellules souches adipeuses a fait d'importants progrès dans le domaine thérapeutique, particulièrement en médecine générale, chirurgie esthétique ainsi qu'en chirurgie réparatrice.

Toutefois, il subsiste d'importantes questions sur l'efficacité et la sécurité de ces cellules.

Finalement, une amélioration des méthodes d'évaluation des ADSC, de leur reproductibilité et de leur sécurité demeure cruciale.

## **Abstract**

**Title :** The use of adipose derived stem cells in aesthetic and reconstructive surgery

**Author :** El MORER Amine

**Supervisor :** Pr.EL MAZOUZ Samir

**Key words :** Asipose derived stem cells , Adipose Tissue, Stromal vascular fraction

Stem cells are undifferentiated cells, characterized by their self-renewing power to maintain a permanent cell reserve, but also by their ability to differentiate into specialized cells.

These cells originate from several sources, including adipose tissue, which has different advantages: ease of collection, abundance and richness in stem cells.

The clinical use of adipose derived stem cells (ADSCs) for various indications is booming in medicine. ADSCs are isolated as stromal vascular fraction (SVF) by enzymatic and mechanical methods.

Enzymatic methods offer greater efficiency in separation process compared to mechanical methods. While the process of isolation by mechanical methods is safer, cheaper and less time-consuming.

In recent years, the use of fat stem cells has made significant advances in the therapeutic field, particularly in general medicine, cosmetic surgery and reconstructive surgery.

However, there are still important questions about the effectiveness and safety of these cells.

Finally, improving evaluation methods of ADSC, their reproducibility and their safety remain crucial.

## ملخص

**العنوان:** استعمال الخلايا الجذعية الدهنية في الجراحة التجميلية والتقويمية.

**المؤلف:** المرير أمين

**تحت إشراف:** البروفيسور المزوز سمير

**الكلمات الأساسية:** الخلايا الجذعية الدهنية، النسيج الدهني، جزء الأوعية الدموية اللحمية

إن الخلايا الجذعية هي خلايا غير متميزة، تتميز بقدرة على التجديد الذاتي للحفاظ على احتياطي دائم للخلية، وتتميز أيضاً بقدرتها على إعطاء خلايا متخصصة.

ولهذه الخلايا عدة مصادر، بما في ذلك الأنسجة الدهنية، التي تتمتع بمزايا مختلفة: سهولة أخذ عينة، الوفرة وغناها بالخلايا الجذعية.

يشهد الاستخدام السريري للخلايا الجذعية المشتقة من الأنسجة الدهنية

ازدهاراً مهماً في عالم الطب.

يتم عزل الخلايا الذعية الدهنية عبر طرق أنزيمية وكذا ميكانيكية.

توفر عملية الفصل باستخدام الطرق الأنزيمية فعالية أكبر بكثير مقارنة بالطرق الميكانيكية. في حين أن

عملية الفصل

بالطرق الميكانيكية تعتبر أكثر أماناً وأقل تكلفة وأقل استهلاكاً للوقت.

في السنوات الأخيرة، حقق استخدام الخلايا الجذعية الدهنية تقدماً كبيراً في المجال العلاجي، لا سيما في

الطب العام وجراحة التجميل والجراحة التقويمية

ومع ذلك، لا تزال هناك أسئلة هامة تطرح بشأن فعالية هذه الخلايا وسلامتها.

وأخيراً، فإن تحسين أساليب تقييم الخلايا الجذعية المشتقة من الأنسجة الدهنية، نسخهم، وكذا سلامتهم تظل

تشكل أهمية بالغة



---

# ***Bibliographie***

---



- [1] Mary McMahon. What is Morula ? (Internet) Disponible sur : <https://www.wisegeek.com/what-is-a-morula.htm>
- [2] What is blastocyst ? Blastocyst embryo (Internet) Disponible sur : <https://www.institutobernabeu.com/foro/en/blastocyst-embryo-what-it-is-advantages-types-and-classification-according-to-its-quality/>
- [3] Tibi Puiu. Massive data base of 1500 stem cell lines derived from diseased cells set to aid drug development . Health and medicine,Research (Internet) Disponible sur : <https://www.zmescience.com/research/stembancc-project-1500-stem-cell-lines/>
- [4] Stagg J, Galipeau J. Mechanisms of immune modulation by mesenchymal stromal cells and clinical translation. *Current molecular medicine*. 2013;13(5):856-67.
- [5] Friedenstein a. J, Chailakhjan RK, Lalykina KS. the Development of Fibroblast Colonies in Monolayer Cultures of Guinea-Pig Bone Marrow and Spleen Cells. *Cell Prolif*. 1970;3(4):393–403
- [6] Owen M. Marrow stromal stem cells. *J Cell Sci*. 1988
- [7] Caplan A. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 1991;20:5–14
- [8] Sacchetti B, Funari A, Michienzi S, et al. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment. *Cell*. 2007;131(2):324–36.
- [9] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human Mesenchymal Stem Cells. *Science*. 1999;284(5411):143–147.
- [10] Qian H, Yang H, Xu W, Yan Y. Bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate rat acute renal failure by differentiation into renal tubular epithelial-like cells. *Int J Mol Med* 2008;(14):325–332.

- [11] Khoo MLM, Shen B, Tao H, Ma DDF. Long-term serial passage and neuronal differentiation capability of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 2008;17(5):883–96
- [12] Campard D, Lysy P a, Najimi M, Sokal EM. Native umbilical cord matrix stem cells express hepatic markers and differentiate into hepatocyte-like cells. *Gastroenterology.* 2008;134(3):833–48.
- [13] Takashima Y, Era T, Nakao K, et al. Neuroepithelial cells supply an initial transient wave of MSC differentiation. *Cell.* 2007;129(7):1377–88.
- [14] Isern J, García-García A, Martín AM, et al. The neural crest is a source of mesenchymal stem cells with specialized hematopoietic stem cell niche function. *Elife.* 2014;3:1–28.
- [15] Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(9):726–36.
- [16] Molofsky AV, Pardal R, Morrison SJ. Diverse mechanisms regulate stem cell self-renewal. *Curr Opin Cell Biol* 2004,16:700-707.
- [17] Zwaka TP, Thomson JA. Differentiation of human embryonic stem cells occurs through symmetric cell division. *Stem Cells* 2005,23:146-149.
- [18] Ari Massoudi . Biologie des cellules souches humaines(Internet) Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/215514088\\_Biologie\\_des\\_cellules\\_souches\\_humaines\\_Theorie\\_concepts\\_et\\_applications\\_therapeutiques](https://www.researchgate.net/publication/215514088_Biologie_des_cellules_souches_humaines_Theorie_concepts_et_applications_therapeutiques)
- [19] Biologie des cellules souches humaines : Théorie, concepts et applications thérapeutiques (Internet) Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/215514088\\_Biologie\\_des\\_cellules\\_souches\\_humaines\\_Theorie\\_concepts\\_et\\_applications\\_therapeutiques](https://www.researchgate.net/publication/215514088_Biologie_des_cellules_souches_humaines_Theorie_concepts_et_applications_therapeutiques)

- [20] Marc Jean-Pierre. (2004), Génétique médicale: formelle, chromosomique, moléculaire, clinique. Mason, Paris. P : 391.
- [21] Immortalité biologique . Océane Stauffenberg (Internet) Disponible sur :<https://trustmyscience.com/comment-turritopsis-dohrnii-inverse-vieillissement/2/>
- [22] Xuan Li et al . Administration of signaling molecules dictates stem cell homing for in situ regeneration . Journal of cellular and Molecular Medicine 21(12) :3162-3177 (Internet) Disponible sur :[https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-stem-cell-movement-and-homing-in-the-body-in-response-to\\_fig2\\_318873443](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-representation-of-stem-cell-movement-and-homing-in-the-body-in-response-to_fig2_318873443)
- [23] Feve B, Pairault J. L'adipocyte, une cellule très active que l'on commence à savoir controller. Cosmétologie. 1999 ; 21, 30-33.
- [24] Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. 2007. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. J Pediatr (Rio J) 83:S192-203
- [25] Cinti S. The adipose organ. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2005,73:9-15.
- [26] Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. Obes Rev. 2001 ; 2(4) : 239-54
- [27] Christiaens V, and Lijnen HR, Angiogenesis and development of adipose tissue Mol Cell Endocrinol. 2010 ; 318(1-2) : 2-9.
- [28] Ailhaud G, Grimaldi P, Negrel R. Cellular and molecular aspects of adipose tissue development. Annu. Rev. Nutr. 1992 ; 12 : 207-33.

- [29] Wronska, A. and Z. Kmiec (2012). "Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots." *Acta Physiol (Oxf)* 205(2): 194-208
- [30] <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.24si045503>
- [31] Animesh Agrawal . Breast anatomy Clinical anatomy of the breast (Internet) Disponible sur : <https://www.slideshare.net/animeshagr/breast-anatomy-76311097>
- [32] Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *C R Biol* 2006,329:570-577; discussion 653-575.
- [33] Chudek J, Adamczak M, Nieszporek T, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ--a nephrologists' perspective. *Contrib Nephrol* 2006,151:70-90
- [34] Max Budowski , Philippe Cornet. La demande d'amaigrissement en médecine générale(Internet) Disponible sur : <https://slideplayer.fr/slide/481449/>
- [35] Casteilla L, Charrière G, Laharrague P, Cousin B, Planat-Benard V, Péricaud L, et al. Tissus adipeux, chirurgie plastique et reconstructrice : le retour aux sources. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2004 ; 49(5):409- 418.
- [36] Attané C, Estève D, Chaoui K, Iacovoni JS, Corre J, Moutahir M, Valet P, Schiltz O, Reina N, Muller C *Cell Reports*, 28 Janvier 2020
- [37] Alamy Stock Vector . Medical illustration of the composition of bone marrow cells (Internet) Disponible sur : <https://www.alamy.com/medical-illustration-of-the-composition-of-bone-marrow-cells-image340765147.html>

- [38] Attané C, Estève D, Chaoui K, Iacovoni JS, Corre J, Moutahir M, Valet P, Schiltz O, Reina N, Muller C Cell Reports, 28 Janvier 2020
- [39] Casteilla, L., Champigny, O., Bouillaud, F., Robelin, J., and Ricquier, D. Sequential changes in the expression of mitochondrial protein mRNA during the development of brown adipose tissue in bovine and ovine species. Sudden occurrence of uncoupling protein mRNA during embryogenesis and its disappearance after birth. *Biochem J.* 1989 ; 257:665-671
- [40] Casteilla L, Charrière G, Laharrague P, Cousin B, Planat-Benard V, Péricaud L, et al. Tissus adipeux, chirurgie plastique et reconstructrice : le retour aux sources. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique.* 2004 ; 49(5):409- 418
- [41] Nadergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 ; 293 : E444-452..
- [42] Carli Ascoli . Beige and brown fat (Internet) Disponible sur :<https://rockland-inc.com/uploadedFiles/Keystone%20Symposium%20on%20Beige%20and%20Brown%20Fat%20April%202015.pdf>
- [43] Gabriela berg .Epicardial adipose tissue in Cardiovascular Disease(Internet) Disponible sur :[https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-11488-6\\_9](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-11488-6_9)
- [44] Comment perdre du poids ? (Internet) Disponible sur : <https://www.nutriting.com/conseils/comment-vraiment-perdre-du-poids-partie-4-effet-thermique-des-aliments/?v=2a6039655313>
- [45] . Nadergaard J, Golozoubova V, Matthias A, Asadi A, Jacobsson A, Cannon B. UCP1 : the only protein able can mediate adaptative nonshivering thermogenesis and metabolic inefficiency. *Biochim Biophys Acta.* 2001 ; 1504 : 82-106.

- [46] Golozoubova V, Cannon B, Nerdergaard J. UCP1 is essential for adaptativ adrenergic nonshivering thermogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 ; 291 : E350-E357..
- [47] Anderson GS. 1999. Human morphology and temperature regulation. *Int J Biometeorol* 43:99-109
- [48] Gimble JM, Robinson CE, Clarke SL, Hill MR. 1998. Nuclear hormone receptors and adipogenesis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 8:141-168.
- [49] Klaus S. 2001. Biological Significance of Fat and Adipose Tissues. Pages 10 in Klaus S, ed. *Adipose Tissues*, Landes Bioscience.
- [50] Pierre Saadeh . Conventional and lower blepharoplasty (Internet) Disponible sur [:https://plasticsurgerykey.com/conventional-upper-and-lower-blepharoplasty/](https://plasticsurgerykey.com/conventional-upper-and-lower-blepharoplasty/)
- [51] Klaus S. 2001. Biological Significance of Fat and Adipose Tissues. Pages 10 in Klaus S, ed. *Adipose Tissues*, Landes Bioscience
- [52] Avram AS, Avram MM, James WD. 2005. Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. Anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. *J Am Acad Dermatol* 53:671-683.
- [53] Ramsay TG. 1996. Fat cells. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25:847-870
- [54] Zhang JW, Klemm DJ, Vinson C, Lane MD. 2004. Role of CREB in transcriptional regulation of CCAAT/enhancer-binding protein beta gene during adipogenesis. *J Biol Chem* 279:4471-4478..
- [55] Who needs to avoid Fat Bombs and BPC . The fasting Method . Health and nutrition (Internet) Disponible sur [:https://thefastingmethod.com/who-needs-to-avoid-fat-bombs-and-bpc/](https://thefastingmethod.com/who-needs-to-avoid-fat-bombs-and-bpc/)

- [56] Baudin G., La leptine .Description,role physiologique.Unité diagnostique et thérapeutique ,Revue d'ACOMEN,2006 ;6 :28-32
- [57] McGaffin KR, Moravec CS, McTiernan CF. Leptin signaling in the failing and mechanically unloaded human heart. *Circ Heart Fail* 2: 676 –683, 2009
- [58] Yang R, Barouch LA. Leptin signaling and obesity: cardiovascular consequences. *Circ Res* 101: 545–559, 2007
- [59] Liji Thomas . Leptin Mutations . News medical life sciences (Internet) Disponible sur :<https://www.news-medical.net/health/Leptin-Mutations.aspx>
- [60] Cook KS, Groves DL, Min HY, Spiegelman BM. A developmentally regulated mRNA from 3T3 adipocytes encodes a novel serine protease homologue. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1985 ; 82, 6480-6484..
- [61] Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr*. 1987 ; 45:277–282
- [62] Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem*. 2002 277:25863–25866..
- [63] Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. juin 2004;89(6):2548- 2556.
- [64] Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR 2003 Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003 ; 26:2442–2450..
- [65] Yang, W.S, Lee W.J, Funahashi, T., Tanaka, S., Matsuzawa, Y., et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 ; 86:3815-3819.

- [66] Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev.* 2001 ; 2(4) : 239-54.
- [67] Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue : white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2001; 60(03):329 ;339.
- [68] Lipomodelage mammaire Dr Gilbert VITAKE Clinique Esthétique à Lyon (Internet) Disponible sur : <https://www.esthetique-lyon.com/chirurgie-esthetique/chirurgie-du-corps/chirurgie-de-la-poitrine/lipomodelage-mammaire/>
- [69] Robert Troell .Adipose Derived Stem cells and Regenrative Cells For Face and Body Fat Grafting (Internet) Disponible sur : <https://www.drTroell.com/procedures/body-plastic-surgery/puregraft-in-fat-grafting/>
- [70] Locke M, Windsor J, Dumbar PR. Human adipose-derived stem cells: isolation, characterization and applications in surgery. *ANZ Journal of Surgery.* 2009; 79:235-244
- [71] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006 ; 8(4) : 315-17
- [72] Casteilla L, Charrière G, Laharrague P, Cousin B, Planat-Benard V, Péricaud L, et al. Tissus adipeux, chirurgie plastique et reconstructrice : le retour aux sources. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique.* 2004 ; 49(5):409- 418
- [73] Gimble J, and Guilak F. Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization, and differentiation potential. *Cytotherapy.* 2003; 5: 362-369

- [74] Schaffler, A., and Buchler, C. Concise review: adipose tissue-derived stromal cells--basic and clinical implications for novel cell- based therapies. *Stem Cells*. 2007 ; 25:818-827.
- [75] Gimble J, Guilak F, Bunnell B. Clinical and preclinical translation of cell-based therapies using adipose tissue-derived cells. *Stem Cell Research & Therapy*. 2010; 1(2): 19.
- [76] Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy* 2013; 15: 641-648.
- [77] Brzoska M, Geiger H, Gauer S, Baer P. Epithelial differentiation of human adipose tissue-derived adult stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 330: 142-150. (Figure 5).
- [78] Ong WK, Sugii S. Adipose-derived stem cells: Fatty potentials for therapy. *The international journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2013 ; 1083-1086.
- [79] Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, Kolonin M, Arap W, Pasqualini R, et al. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share peri- cyte and mesenchymal surface markers, reside in a perien- dothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res* 2008; 102: 77-85.
- [80] Baer PC. Adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells: An update on their phenotype in vivo and in vitro. *World J Stem Cells* 2014 ; 6(3): 256-265

- [81] Park A, Kim WK, Bae KH. Distinction of white, beige and brown adipocytes derived from mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells* 2014; 6(1): 33-42.
- [82] Sbarbati A, Accorsi D, Benati D, Marchetti L, Orsini G, Rigotti G, et al.
- [83] Oedayrajsingh-Varma MJ, van Ham SM, Knippenberg M, Helder MN, KleinNulend J, Schouten TE, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cell yield and growth characteristics are affected by the tissue-harvesting procedure. *Cytotherapy*. 2006; 8: 166-177
- [84] Baer PC. Adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells: An update on their phenotype in vivo and in vitro. *World J Stem Cells* 2014 ; 6(3): 256-265
- [85] Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, Sato T, Takaki Y, Aiba-Kojima E, et al. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J Cell Physiol* ; 2006; 208: 64-76
- [86] Maumus M, Peyrafitte JA, D'Angelo R, Fournier-Wirth C, Bouloumié A, Casteilla L, et al. Native human adipose stromal cells: localization, morphology and phenotype. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35: 1141-1153
- [87] Scherberich A, Di Maggio ND, McNagny KM. A familiar stranger: CD34 expression and putative functions in SVF cells of adipose tissue. *World J Stem Cells* 2013; 5: 1-8.
- [88] Tsuji W. Adipose-derived stem cells: Implications in tissue regeneration. *World Journal of Stem Cells*. 2014;6(3):312

- [89] Amos PJ, Bailey AM, Shang H, Katz AJ, Lawrence MB, Peirce SM. Functional binding of human adipose-derived stromal cells : effects of extraction method and hypoxia pretreatment. *Ann Plast Surg.* 2008 ; 60(4) : 437-444.
- [90] Ong WK, Sugii S. Adipose-derived stem cells: Fatty potentials for therapy. *The international journal of Biochemistry and Cell Biology.* 2013 ; 1083-1086.
- [91] Salgado AJ, Reis RL, Sousa NJ, Gimble JM. Adipose tissue derived stem cells secretome: soluble factors and their roles in regenerative medicine. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2010; 5: 103-110
- [92] Kaewsuwan S, Song SY, Kim JH, Sung JH. Mimicking the functional niche of adipose-derived stem cells for regenerative medicine. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12: 1575-1588
- [93] Kilroy GE, Foster SJ, Wu X. Cytokine profile of human adipose-derived stem cells: Expression of angiogenic, hematopoietic, and pro-inflammatory factors. *J Cell Physiol.* 2007;212:702–709
- [94] Yoshimura, K., Sato, K., Aoi, N., Kurita, M., Inoue, K., Suga, et al. Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatol Surg.* 2008 ; 34:1178-1185
- [95] Garcia-Olmo D, Garcia-Arranz M, Garcia LG, Cuellar ES, Blanco IF, Prianes LA, et al. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy. *Int J Colorectal Dis.* 2003 ; 18 :451-454.
- [96] Lee HC, An SG, Lee HW, Park JS, Cha KS, Hong TJ, et al. Safety and effect of adipose tissue-derived stem cell implantation in patients with critical limb ischemia: a pilot study. *Circ.* 2012; 76: 1750-1760.

- [97] Gonzalez-Rey E, Gonzales MA, Varela N, O'Valle F, Hernandez-Cortes P, Rico L, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 ; 69 : 241-248
- [98] Salgado AJBOG, Reis RLG, Sousa NJC, Gimble JM. Adipose tissue derived stem cells secretome: soluble factors and their roles in regenerative medicine. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2010;5(2):103-110
- [99] Blaber SP, Webster RA, Hill CJ, et al. Analysis of in vitro secretion profiles from adipose-derived cell populations. *J Transl Med.* 2012;10:172.
- [100] Kokai LE, Marra K, Rubin JP. Adipose stem cells: biology and clinical applications for tissue repair and regeneration. *Transl Res.* 2014;163(4):399-408.
- [101] Kim JM, Lee ST, Chu K et al. Systemic transplantation of human adipose stem cells attenuated cerebral inflammation and degeneration in a hemorrhagic stroke model. *Brain Res* 2007;1183:43–50
- [102] Kang SK, Shin MJ, Jung JS et al. Autologous adipose tissue-derived stromal cells for treatment of spinal cord injury. *Stem Cells Dev* 2006;15:583–594.
- [103] Lindroos B, Suuronen R, Miettinen S. The potential of adipose stem cells in regenerative medicine. *Stem Cell Reviews* 2011;7:269–91
- [104] McIntosh KR, Lopez MJ, Borneman JN, Spencer ND, Anderson PA, Gimble JM. Immunogenicity of allogeneic adipose-derived stem cells in a rat spinal fusion model. *Tissue Engineering Part A* 2009;15:2677–86
- [105] Cho KS, Roh HJ. Immunomodulatory effects of adipose-derived stem cells in airway allergic diseases. *Curr Stem Cell Res Ther* 2010;5:111–115.

- [106] Shi YY, Nacamuli RP, Salim A, Longaker MT. The osteogenic potential of adipose-derived mesenchymal cells is maintained with aging. *Plast Reconstr Surg.* 2005 ; 116 :1686-1696
- [107] Yoshimura K, Shiguera T, Matsumoto D et al (2006) Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J Cell Physiol* 208:64–76
- [108] Isolation of ADSC (Internet) Disponible sur : [https://watermark.silverchair.com/sjy160.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAApSwggKXBgkqhkiG9w0B BwagggKIMIChAIBADCCAn0GCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMNOKPUCDx3it\\_P08cAgEQgICTsdVVv26nsxZKgD072i7J6KMZhQy\\_LqHtzeTK1TJ6M3eOQ7UYef4orb3YOn8GjLcngKY4CPddJ\\_\\_8HcUPBk74rkR8QIFUIHPF1H30fJm3FaExVSPBAA6DuARfch8sdwAuCykh0iBRGQeKmA5\\_vpPhad93B\\_wrBnMw2kES6VwMeDyh9L5AIdN2XnbbW3pgsNW-JiyIVh46mFWx\\_vCPmjQ5goN0ta2Iv8fCAmmst0DjZM9\\_bOf23mQgQLKKZHjrHGJfFveYYqaRMI2Qv2pkZm0iBjkhqrXgOFPcwqzsnEvW02zbHFS\\_mG\\_QxZpkf4ij8es0UpwPjqJVAViPM-OduTNTZPriJAJiQlZkssFPhL5nM-weYsOXcPRkN0qITt5QbLGi6ntPfNpN7pMU--5vech8SjOziH9S5TziDhx0gydK7Clf5E01kWmyd6JYj52yz0jkj8bnvHjC\\_dvpghuOAOkI5d7Z10Wb0N\\_itJUcLASSW9IQYuNeiY5gpulfNhgp78ROTEW5ioXZqoqBTq7UeodJKFJD\\_5mFrlqYX9tPtVwicv39RBWxPxvmFwuwdrhMlUgLbpmpPuTFakN6V5UyBM9fABOpbPePVKwz7VYlrtjoGgifDcQ08hEP1R5Q4NzrKOxuPLnVL88aX6mnIvWB3LROxIAdeUmzwFi2zgtN5WOkNv-HaS0RxP6YNrhK20-iERMJ2wGYQk0JJqFQSqePdabFhi-ICH7-1L90Gx135sjVFBH9iGcMuLxRj\\_pdDCaJ6\\_twSxRiMtCMGc1sbd](https://watermark.silverchair.com/sjy160.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAApSwggKXBgkqhkiG9w0B BwagggKIMIChAIBADCCAn0GCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMNOKPUCDx3it_P08cAgEQgICTsdVVv26nsxZKgD072i7J6KMZhQy_LqHtzeTK1TJ6M3eOQ7UYef4orb3YOn8GjLcngKY4CPddJ__8HcUPBk74rkR8QIFUIHPF1H30fJm3FaExVSPBAA6DuARfch8sdwAuCykh0iBRGQeKmA5_vpPhad93B_wrBnMw2kES6VwMeDyh9L5AIdN2XnbbW3pgsNW-JiyIVh46mFWx_vCPmjQ5goN0ta2Iv8fCAmmst0DjZM9_bOf23mQgQLKKZHjrHGJfFveYYqaRMI2Qv2pkZm0iBjkhqrXgOFPcwqzsnEvW02zbHFS_mG_QxZpkf4ij8es0UpwPjqJVAViPM-OduTNTZPriJAJiQlZkssFPhL5nM-weYsOXcPRkN0qITt5QbLGi6ntPfNpN7pMU--5vech8SjOziH9S5TziDhx0gydK7Clf5E01kWmyd6JYj52yz0jkj8bnvHjC_dvpghuOAOkI5d7Z10Wb0N_itJUcLASSW9IQYuNeiY5gpulfNhgp78ROTEW5ioXZqoqBTq7UeodJKFJD_5mFrlqYX9tPtVwicv39RBWxPxvmFwuwdrhMlUgLbpmpPuTFakN6V5UyBM9fABOpbPePVKwz7VYlrtjoGgifDcQ08hEP1R5Q4NzrKOxuPLnVL88aX6mnIvWB3LROxIAdeUmzwFi2zgtN5WOkNv-HaS0RxP6YNrhK20-iERMJ2wGYQk0JJqFQSqePdabFhi-ICH7-1L90Gx135sjVFBH9iGcMuLxRj_pdDCaJ6_twSxRiMtCMGc1sbd)
- [109] (Fogarty WM, Griffin PJ (1973) Production and purification of metalloprotease of *Bacillus polymyxa*. *Appl Microbiol* 26(2):185–190

- [110] Griffin PJ, Fogarty WM (1973) Physiochemical properties of the native, zinc and manganese-prepared metalloprotease of *Bacillus polymyxa*. *Appl Microbiol* 26(2):191–195)
- [111] (McCarthy RC, Breite AG, Dwulet FE (2010) Biochemical analysis of crude collagenase products used in adipose derived stromal cell isolation procedures and development of a purified tissue dissociation enzyme mixture. Available at. <http://www.vitacyte.com/wp-content/uploads/2009/01/ifats-vitacyte.pdf>. Accessed 3 Nov 2014
- [112] McCarthy RC, Breite AG, Green ML, Dwulet FE (2011) Tissue dissociation enzymes for isolating human islets for transplantation: factors to consider in setting enzyme acceptance criteria. *Transplantation* 91:137–145,
- [113] Breite AG, Dwulet FE, McCarthy RC (2010) Tissue dissociation enzyme neutral protease assessment. *Transplant Proc* 42:2052–2054)
- [114] Conde-Green A, Rodriguez RL, Slezak S et al (2014) Enzymatic digestion and mechanical processing of aspirated adipose tissue. *Plast Reconstr Surg* 134:54
- [115] Raposio E, Caruana G, Bronomini S, Libondi G (2014) A novel strategy for the isolation of adipose-derived stem cells: minimally manipulated adipose-derived stem cells for more rapid and safe stem cell therapy. *Plast Reconstr Surg* 133(6):1406–1409
- [116] Shah FS, Wu X, Dietrich M, Rood J, Gimble J (2013) A non-enzymatic method for isolating human adipose-derived stromal stem cells. *Cytotherapy* 15:979–985)

- [117] (FDA (2014a) Medical devices; current good manufacturing practice (CGMP) final rule; quality system regulation. FDA website. Available at <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/QualitySystemsRegulations/ucm230127.htm>. Accessed 10 Mar 2015
- [118] Cytori Therapeutics (2015) Clinical trials page. Available at <http://www.cytori.com/en/Technology/ClinicalTrials.aspx>. Accessed 10 Mar 2015
- [119] Vilaboa SD, Navarro-Palou M, Llull R (2014) Age influence on stromal vascular fraction cell yield obtained from human lipoaspirates. *Cytotherapy* 12:1092–1097
- [120] Celution CRS Cytori (Internet) Disponible sur : [https://www.cytori.com/wp-content/uploads/2016/08/RM-085-LIT-EU\\_D-0415\\_CelutionCRSSpecSheet.pdf](https://www.cytori.com/wp-content/uploads/2016/08/RM-085-LIT-EU_D-0415_CelutionCRSSpecSheet.pdf)
- [121] Aronowitz JA, Ellenhorn JD (2013) Adipose stromal vascular fraction isolation: a head-to-head comparison of four commercial cell separation systems. *Plast Reconstr Surg* 132(6):932e–939<sup>e</sup>
- [122] Lin K, Matsubara Y, Masuda Y et al (2008) Characterization of adipose tissue-derived cells isolated with the Celution system. *Cytotherapy* 10(4):417–426
- [123] Fraser JK, Hicok KC, Shanahan R et al (2013) The Celution system: automated processing of adipose-derived regenerative cells in a functionally closed system. *Adv Wound Care* 3(1):38–45
- [124] Marino G, Moraci M, Armenia E et al (2013) Therapy with autologous adiposederived regenerative cells for the care of chronic ulcers of lower limbs in patients with peripheral arterial disease. *J Surg Res* 185(1):36–44

- [125] Borowski DW, Gill TS, Agarwal AK et al (2015) Adipose tissue-derived regenerative cell-enhanced lipofilling for treatment of cryptoglandular fistulae-in-ano: the ALFA technique. *Surg Innov* 22(6):593–600.
- [126] Kakamura T, Ito K (2011) Autologous cell-enriched fat grafting for breast augmentation. *Aesthetic Plast Surg* 35(6):1120–1130
- [127] Jonathan Rodriguez et al . Evaluation of three devices for the isolation of stromal vascular fraction from adipose tissue and for ASC culture (Internet) Disponible sur : <https://www.hindawi.com/journals/sci/2017/9289213/>
- [128] GID Europe (2015) Complete tissue processing in a single disposable device. Available at. <http://www.gideurope.com/gid-svf-1/>. Accessed 10 Mar 2015
- [129] Vilaboa SD, Navarro-Palou M, Llull R (2014) Age influence on stromal vascular fraction cell yield obtained from human lipoaspirates. *Cytotherapy* 12:1092–1097
- [130] Icellator . Tissuegenesis (Internet) Disponible sur : <https://www.tissuegenesis.com/icellator/>
- [131] Tissue Genesis (2015) Tissue Genesis Icellator cell isolation system. Tissue Genesis Website. Available at: <http://www.tissuegenesis.com/icellator.html>. Accessed 10 Mar 2015
- [132] Division banco de Tejidos y celulas madre (Internet) Disponible sur : <https://www.bplmedical.com/sepax-2>
- [133] Biosafe America (2015) Sepax 2. Biosafe Group SA website. Available at: <http://www.biosafe.ch/?portfolio=sepax2>. Accessed 10 Mar 2015

- [134] LipoKit II information (2015) Medi-Kan Int. Website. Available at <http://www.medikanint.com/lipokit.html>. Accessed 16 Mar 2015.
- [135] MicroAire Aesthetics (2013) Stromacell MicroAire Aesthetics Website. [http:// old.microaire.com/products/microaire-aesthetics/stromacell/](http://old.microaire.com/products/microaire-aesthetics/stromacell/). Accessed 10 Mar 2015 .
- [136] Lipostructure(Internet) Disponible sur : <https://www.tunisie-chirurgie-esthetique.com/blog/tag/liposculpture/>
- [137] Bircoll M. Cosmetic breast augmentation utilizing autologous fat and liposuction techniques. *Plast Reconstr Surg.* 1987;79(2):267-71
- [138] de Boer M, van Leeuwen FE, Hauptmann M, et al. Breast Implants and the Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma in the Breast. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):335-41.
- [139] Lipomodelage mammaire . Dr Gilbert (Internet) Disponible sur : <https://www.esthetique-lyon.com/chirurgie-esthetique/chirurgie-du-corps/chirurgie-de-la-poitrine/lipomodelage-mammaire/>
- [140] Matsumoto D, Sato K, Gonda K, et al. Cell-Assisted Lipotransfer: Supportive Use of Human Adipose-Derived Cells for Soft Tissue Augmentation with Lipoinjection. *Tissue Eng.* 2006;12(12):3375-3382
- [141] Sterodimas A, De Faria J, Nicaretta B, Papadopoulos O, Papalambros E, Illouz YG. Cell-assisted lipotransfer. *Aesthet Surg J.* 2010;30(1):78-82.
- [142] PARK BS, Jang KA, SUNG JH, PARK JS, Kwon YH, Kim KJ, KIM WS. Adipose-derived stem cells and their secretory factors as a promising therapy for skin aging. *Dermatologic Surg.* 2008 Oct 1;34(10):1323–6

- [143] Kim J-H, Jung M, Kim H-S, Kim Y-M, Choi E-H. Adiposederived stem cells as a new therapeutic modality for ageing skin. *Exp Dermatol*. 2011;20(5):383–87
- [144] Kim WS, Park BS, Park SH, Kim HK, Sung JH. Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: Activation of dermal fibroblast by secretory factors. *J Dermatol Sci*. 2009;53(2):96–102
- [145] Jeong JH. Adipose stem cells and skin repair. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2010;5(2):137–40.
- [146] A.Gennai , A.Zambelli,F.Bernardini . Skin rejuvenation and volume enhancement . *Aesthetic Surgery Journal* (Internet) Disponible sur : <https://www.semanticscholar.org/paper/Skin-Rejuvenation-and-Volume-Enhancement-with-the-Gennai-Zambelli/7043ed12afd7b7a86c8121ca4244ba4d451ccf28>
- [147] Zhou BR, Xu Y, Guo SL, Xu Y, Wang Y, Zhu F, Permatasari F, Wu D, Yin ZQ, Luo D. The effect of conditioned media of adiposederived stem cells on wound healing after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing. *BioMed Res Int*. 2013; 2013.Zhou BR, Xu Y, Guo SL, Xu Y, Wang Y, Zhu F, Permatasari F, Wu D, Yin ZQ, Luo D. The effect of conditioned media of adipose-derived stem cells on wound healing after ablative fractional carb
- [148] Xu Y, Guo S, Wei C, Li H, Chen L, Yin C, Zhang C. The Comparison of Adipose Stem Cell and Placental Stem Cell in Secretion Characteristics and in Facial Antiaging. *Stem cells Int*. 2016;2016.
- [149] Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 2003;83:835–70.

- [150] Hong SJ, Jia S-X, Xie P, Xu W, Leung KP, Mustoe TA, Galiano RD. Topically delivered adipose derived stem cells show an activated-fibroblast phenotype and enhance granulation tissue formation in skin wounds. *PLoS One* 2013;8:e55640.
- [151] Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair – current views. *Stem Cells* 2007; 25(11):2896–902
- [152] Rehman J, Traktuev D, Li J, Merfeld-Clauss S, Temm-Grove CJ, Bovenkerk JE, Pell CL, Johnstone BH, Considine RV, March KL. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 2004;109:1292–8.
- [153] . Schäffler A, Büchler C. Concise review: adipose tissue-derived stromal cells--basic and clinical implications for novel cell-based therapies. *Stem Cells* 2007;25:818–27
- [154] Murohara T, Shintani S, Kondo K. Autologous adipose-derived regenerative cells for therapeutic angiogenesis. *Curr Pharm Des* 2009;15:2784–90
- [155] Schultz E, Lipton BH. Skeletal muscle satellite cells: changes in proliferation potential as a function of age. *Mech Ageing Dev* 1982;20:377–83
- [156] Christina J Tabit, Ginger C Slack . Fat grafting versus adipose derived stem cell therapy (Internet) Disponible sur : [https://www.researchgate.net/figure/Wound-healing-with-adipose-derived-stem-cell-therapy-a-A-posttraumatic-wound-with-bone\\_fig1\\_51784855](https://www.researchgate.net/figure/Wound-healing-with-adipose-derived-stem-cell-therapy-a-A-posttraumatic-wound-with-bone_fig1_51784855)
- [157] Matsumoto, D, Sato, K, Gonda, K. Cell-assisted lipotransfer: supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Eng.* 2006;12:3375–3382

- [158] Bielli, A, Scioli, MG, Gentile, P. Adult adipose-derived stem cells and breast cancer: a controversial relationship. Springerplus. 2014;3:345
- [159] ) Kølle, SF, Fischer-Nielsen, A, Mathiasen, AB. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2013;382:1113–1120.
- [160] . Jeon H, Kim J, Yeo H, Jeong H, Son D, Han K. Treatment of diabetic foot ulcer using matrigel in comparison with a skin graft. Arch Plast Surg. 2013;40:403–408
- [161] Zayakova Y, Stanev A, Mihailov H, Pashaliev N. Application of local axial flaps to scalp reconstruction. Arch Plast Surg. 2013;40:564–569
- [162] Park JS, Roh SG, Lee NH, Yang KM. Versatility of the distally-based sural artery fasciocutaneous flap on the lower leg and foot in patients with chronic disease. Arch Plast Surg. 2013;40:220–225
- [163] Lee NH, Pae WS, Roh SG, Oh KJ, Bae CS, Yang KM. Innervated cross-finger pulp flap for reconstruction of the fingertip. Arch Plast Surg. 2012;39:637–642
- [164] Yun MJ, Park JU, Kwon ST. Surgical options for malignant skin tumors of the hand. Arch Plast Surg. 2013;40:238–243.
- [165] Kwon KH, Lee DG, Koo SH, Jo MS, Shin H, Seul JH. Usefulness of v-y advancement flap for defects after skin tumor excision. Arch Plast Surg. 2012;39:619–625.
- [166] Yong Jin Kim, Jae Ho Jeong . Clinical Application of adipose stem cells in Plastic Surgery (Internet) Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3991788/>

- [167] M.F. Careta, R. Romiti **Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update** *An Bras Dermatol*, 90 (1) (2015), pp. 62-73
- [168] J. Tolar, K. LeBlanc, A. Keating, B.R. Blazar **Concise review: hitting the right spot with mesenchymal stromal cells** *Stem Cells*, 28 (8) (2010), pp. 1446-1455
- [169] K.R. McIntosh, T. Frazier, B.G. Rowan, J.M. Gimble **Evolution and future prospects of adipose-derived immunomodulatory cell therapeutics** *Expert Rev Clin Immunol* 9(2)(2013),pp.175-184
- [170] W. Tsuji, J.T. Schnider, M.M. McLaughlin, R. Schweizer, W. Zhang, G.Mario, *et al.* **Effects of immunosuppressive drugs on viability and susceptibility of adipose-and bone marrow-derived mesenchymal stem cells** *Front Immunol*, 6 (2015), p. 131
- [171] B. Kronsteiner, S. Wolbank, A. Peterbauer, C. Hackl, H. Redl, M. van Griensven, *et al.* **Human mesenchymal stem cells from adipose tissue and amnion influence T-cells depending on stimulation method and presence of other immune cells** *Stem Cells Dev*, 20 (12) (2011), pp. 2115-2126
- [172] S. Loder, J. R. Peterson, S. Agarwal *et al.*, “Wound healing after thermal injury is improved by fat and adipose-derived stem cell isografts,” *Journal of Burn Care & Research*, vol. 36, no. 1, pp. 70–76, 2015
- [173] J. M. Bliley, A. Argenta, L. Satish *et al.*, “Administration of adipose-derived stem cells enhances vascularity, induces collagen deposition, and dermal adipogenesis in burn wounds,” *Burns*, vol. 42, no. 6, pp. 1212–1222, 2016
- [174] Domenis R, Lazzaro L, Calabrese S *et al* (2015) Adipose tissue derived stem cells: in vitro and in vivo analysis of a standard and three commercially available cell-assisted lipotransfer techniques. *Stem Cell Res Ther.* 6(1):2

- [175] Halme DG, Kessler DA. FDA regulation of stem-cell-based therapies. *The New England journal of medicine*. 2006; 355:1730–1735
- [176] Fekete N, Rojewski MT, Furst D, et al. GMP-compliant isolation and large-scale expansion of bone marrow-derived MSC. *PLoS One*. 2012; 7:e43255..
- [177] Rubio D, Garcia-Castro J, Martin MC, et al. Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer research*. 2005; 65:3035–3039.
- [178] Li J., Huang H.S., Xu X.M. Biological characteristics and karyotyping of a new isolation method for human adipose mesenchymal stem cells in vitro. *Tissue Cell*. 2017;49:376–382. doi: 10.1016/j.tice.2017.04.005.
- [179] Neri S., Bourin P., Peyrafitte J.A., Cattini L., Facchini A., Mariani E. Human Adipose Stromal Cells (ASC) for the Regeneration of Injured Cartilage Display Genetic Stability after In Vitro Culture Expansion. *PLoS ONE*. 2013;8:e77895
- [180] Agostini F., Rossi F.M., Aldinucci D., Battiston M., Lombardi E., Zanolin S., Massarut S., Parodi P.C., Da Ponte A., Tessitori G., et al. Improved GMP compliant approach to manipulate lipoaspirates, to cryopreserve stromal vascular fraction, and to expand adipose stem cells in xeno-free media. *Stem Cell Res. Ther*. 2018;9:130.
- [181] Fink DW Jr. FDA regulation of stem cell-based products. *Science*. 2009; 324:1662–1663.
- [182] Largo RD, Tchang LAH, Mele V, et al. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to healthy breast tissue: A systematic review. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2014;67(4):437-448.
- [183] Serratrice N, Bruzzese L, Magalon J, Véran J, Giraud L, Aboudou H, et al. New fat-derived products for treating skin-induced lesions of scleroderma in nude mice. *Stem Cell Res Ther* 2014;5:138

- [184] Bank J, Fuller SM, Henry GI, Zachary LS. Fat grafting to the hand in patients with Raynaud phenomenon: a novel therapeutic modality. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:1109–18
- [185] Del Papa N, Di Luca G, Sambataro D, Zaccara E, Maglione W, Gabrielli A, et al. Regional implantation of autologous adipose tissue-derived cells induces a prompt healing of long-lasting indolent digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Cell Transplant* 2015;24:2297–305
- [186] Granel B, Daumas A, Jouve E, Harlé J-R, Nguyen P-S, Chabannon C, et al. Safety, tolerability and potential efficacy of injection of autologous adiposederived stromal vascular fraction in the fingers of patients with systemic sclerosis: an open-label phase I trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2175–82
- [187] Guillaume-Jugnot P, Daumas A, Magalon J, Jouve E, Nguyen P-S, Truillet R, et al. Autologous adipose-derived stromal vascular fraction in patients with systemic sclerosis: 12-month follow-up. *Rheumatology* 2016;55:301–6
- [188] Kronowitz, SJ, Mandujano, CC, Liu, J. Lipofilling of the breast does not increase the risk of recurrence of breast cancer: a matched controlled study. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137:385–393
- [189] Tan, SS, Loh, W. The utility of adipose-derived stem cells and stromal vascular fraction for oncologic soft tissue reconstruction: is it safe? A matter for debate. *Surgeon*. 2017;15:186–189
- [190] Petit, JY, Maisonneuve, P, Rotmensz, N. Safety of lipofilling in patients with breast cancer. *Clin Plast Surg*. 2015;42:339–344.
- [191] Mestak, O, Hromadkova, V, Fajfrova, M, Molitor, M, Mestak, J. Evaluation of oncological safety of fat grafting after breast-conserving therapy: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:776–781

# Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 11

سنة : 2021

# استعمال الخلايا الجذعية الدهنية في الجراحة التجميلية والتقويمية

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيد أمين المرير

المزاد في 11 أبريل 1995 بتطوان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الخلايا الجذعية الدهنية؛ النسيج الدهني؛ جزء الأوعية الدموية اللحمية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد مالك بولعدس

أستاذ في جراحة الوجه والفكين والتجميل وأمراض الفم

مشرف

السيد سمير المزور

أستاذ في الجراحة الترميمية والتجميلية

عضو

السيد جواد حفيظي

أستاذ في الجراحة الترميمية والتجميلية