

■ Esthétique

Les nouveautés en médecine régénérative faciale

RÉSUMÉ : La chirurgie régénérative est actuellement en plein essor en raison d'innovations concernant le tissu graisseux autologue (micro-graisse et graisse émulsifiée), qui se révèle être une incroyable et précieuse source de régénération, et du PRP qui s'inscrit définitivement dans cette discipline, grâce aux facteurs de croissance qu'il libère. Cette chirurgie nécessite comme les autres une formation dédiée et un apprentissage rigoureux, chaque étape de prélèvement, de traitement et d'injection étant primordiale.

Concernant la face, tant sur le plan de la reconstruction qu'esthétique, la médecine régénérative présente de nombreuses indications, avec des techniques innovantes ayant prouvées leur efficacité, sécurité et tolérance, et des patients de plus en plus demandeurs de cette chirurgie "bio".



F. DELAUNAY

Chirurgie plastique, régénérative, esthétique et reconstructrice, Centre hospitalier du Belvédère, MONT-SAINT-AIGNAN, Centre hospitalier de SAINT-MALO.

■ La graisse autologue

1. Les différents produits

La chirurgie régénérative est actuellement en plein essor en raison d'innovations concernant la graisse, qui se révèle être une incroyable et précieuse source de régénération. En effet, elle est composée de nombreuses cellules régénératrices qui se potentialisent entre elles.

En 1992, Sydney Coleman remarque que l'injection de tissu adipeux a non seulement un effet volumateur mais également un effet trophique, avec une amélioration de la qualité et de la texture cutanée [1]. La méthode a depuis évolué, avec la micro-injection de micro-adipocytes par l'utilisation de micro-canules [2, 3]. En 2001, Zuk *et al.* mettent en évidence la fraction vasculaire stromale (SVF) permettant l'obtention de plusieurs dizaines de millions de cellules contenant entre 3 et 5 % de cellules souches adipocytaires (ADSC) [4, 5]. Récemment, Michaud *et al.* décrivent que la micro-graisse (diamètre inférieur

à 60 µm) contient des adipocytokines dont les capacités pro-inflammatoires et de stimulation de croissance des fibroblastes vont permettre une régénération tissulaire majorée [6].

Différents "produits" peuvent être issus de la graisse et sont utilisés en médecine régénérative :

>>> La micro-graisse : prélèvement réalisé à l'aide de micro-canules permettant l'obtention d'une micro-graisse à visée volumatrice pour le comblement des pertes de volume [3, 7].

>>> La graisse émulsifiée est issue du prélèvement de micro-graisse, elle résulte d'un traitement par réduction et filtration avec l'obtention d'un produit fluide, à visée régénératrice et hydratante, injectable dans les couches les plus superficielles du derme [8, 9].

>>> La SVF et les ADSC sont, quant à elles, deux produits nécessitant une préparation en laboratoire de thérapie cellulaire et restent utilisées dans le

cadre d'essais cliniques. Elles pourront à terme permettre d'amplifier les résultats obtenus. Le gel de SVF est un produit qui peut être obtenu *via* une centrifugation simple mais son développement reste récent et nécessite une analyse plus précise et rigoureuse en termes de définition et de sécurité [4, 10].

>>> **La crème à base de graisse** est en voie de développement et semblerait améliorer les résultats trophiques après dermabrasion par laser par exemple [11].

>>> **Le micro-needling**, utilisé depuis de nombreuses années en médecine esthétique, peut être également un outil formidable lorsqu'il est utilisé avec de la graisse émulsifiée afin d'améliorer l'éclat du teint [12].

2. Intervention et préparation

Le transfert autologue graisseux est une intervention rapide et simple, mais qui doit être également rigoureuse si elle veut être efficace. Les zones de prélèvement sont classiquement l'abdomen, les hanches, les flancs et la face interne des genoux. L'intervention se déroule au bloc opératoire en ambulatoire ou en soins externes sous anesthésie locale ou générale en fonction des gestes associés et de l'indication opératoire. Les suites opératoires sont extrêmement simples avec peu d'ecchymoses, un résultat stable au 2^e mois postopératoire et une amélioration de la trophicité cutanée progressive jusqu'à parfois 24 mois postopératoires.

Une infiltration avec un produit adrénaliné doit être réalisée à l'aide d'une canule afin d'éviter tout saignement et le prélèvement réalisé avec une canule à bout mousse de petit diamètre (2 mm maximum), permettant la préparation d'une micro-graisse ou graisse émulsifiée correspondant précisément à l'indication opératoire. Le diamètre de la canule a de l'importance, mais également le nombre des trous d'aspiration, leurs tailles et leurs formes, définissant la qualité du produit final. Les prélève-

ments à l'aide de micro-canules vont permettre une meilleure survie cellulaire, avec moins de nécrose et de kystes huileux, et moins d'irrégularité dans l'injection. Les techniques de prélèvement motorisées vont apporter une précision, un confort et une sécurité dans les cas difficiles (sclérodémie, patient mince, enfant...).

Les nanoparticules de graisse pourront ainsi être réinjectées dans les couches superficielles du derme afin d'obtenir le meilleur résultat possible. Le prélèvement doit être effectué à l'aide d'une seringue de 10 cc avec une technique de basse dépression à moins de 3 cc de vide afin de ne pas léser les cellules adipocytaires. De plus, un circuit fermé permet d'éviter toute oxydation et contamination du prélèvement, et d'éviter ainsi une nécrose adipocytaire. Une micro-canule de 21 G (0,8 mm) va permettre la réinjection du produit autologue dans toutes les couches dermiques et hypodermiques, à visée volumatrice et régénérative (**fig. 1**). Plusieurs plans peuvent être réalisés avec des injections en éventail et systématiquement en rétrotraçant. L'utilisation de matériel à usage unique est recommandée en raison des diamètres utilisés ne permettant pas une stérilisation rigoureuse du matériel.

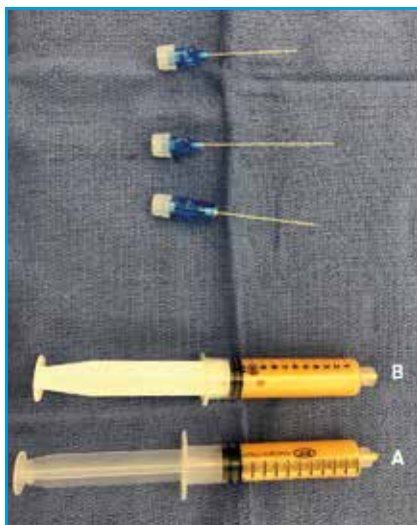


Fig. 1 : Réinjection de micro-graisse (A) et graisse émulsifiée (B) à l'aide de canules de 0,8 mm.

Différents processus de traitement de la graisse sont actuellement disponibles et aucun n'a fait la preuve d'une efficacité supérieure. On note parmi eux la décantation, la filtration, la centrifugation. Néanmoins, les circuits fermés permettent évidemment de limiter les manipulations, les risques d'oxydation et de contamination des produits, induisant un meilleur résultat à long terme. En l'occurrence, les filtrations *via* des compresses non tissées ou du matériel de cuisine de type passoires doivent être proscrites. La centrifugation quant à elle doit être non agressive, en respectant un protocole de manipulation rigoureux et de nombreux paramètres (vitesse, temps et matériel autorisé). La graisse émulsifiée doit être préparée selon les règles de l'art, à savoir grâce à des réductions progressives et une filtration *via* des filtres calibrés pour éliminer les fibres, permettant d'obtenir un produit homogène et fluide. Les dispositifs actuels présentent des filtres de 120 à 650 µm. Le matériel utilisé doit présenter un marquage CE et être validé par différentes bibliographies. Pour l'émulsification, les robinets 3 voies ou autres dispositifs alternatifs ne donneront en aucun cas les résultats escomptés tant sur la qualité que sur la durée des effets. Seule l'adéquation des réducteurs et des filtres calibrés permettra l'obtention de résultats prédictibles.

3. Réglementation

La graisse autologue est une thérapie autorisée tant sur le plan de la reconstruction qu'esthétique, avec un codage CCAM (classification commune des actes médicaux) dédié (transfert autologue graisseux). Ces interventions ne peuvent être réalisées que par des chirurgiens. Les seules thérapies soumises à autorisation par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) dans le cadre d'essais cliniques sont la SVF et les cellules souches adipocytaires, qui nécessitent une préparation enzymatique en laboratoire de thérapie cellulaire.

Esthétique

	Nom	Fonctions
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>	Angiogenèse Prolifération des cellules endothéliales
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>	Différenciation des cellules épidermiques Prolifération des fibroblastes
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>	Angiogenèse Prolifération des fibroblastes
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>	Développement de la matrice extracellulaire Chimiotactisme des macrophages et des polynucléaires neutrophiles
PDGF	<i>Platelet Derived Growth Factor</i>	Développement de la matrice extracellulaire Prolifération des fibroblastes
IGF	<i>Insulin Growth Factor</i>	Différenciation des ostéoblastes Chimiotactisme des cellules endothéliales

Tableau 1 : Principales fonctions des facteurs de croissance plaquettaires (Dr J. Magalon).

Les plaquettes

1. Le PRP

Les plaquettes sanguines ou thrombocytes sont des cellules dépourvues de noyau d'un diamètre de 1,5 à 3 µm. Elles circulent à une concentration de 150 000 à 400 000/mm³ chez un individu sain et leur durée de vie est comprise entre 7 et 10 jours. Les plaquettes ont un rôle prépondérant d'hémostase par adhésion et agrégation mais présentent également de nombreux autres rôles, en particulier celui d'être un réservoir de facteurs de croissance, constituant le plasma riche en plaquettes (PRP). Ces facteurs de croissance sont impliqués non seulement dans les phénomènes de croissance cellulaire mais aussi dans d'autres processus physiologiques importants, notamment dans la cicatrisation. Certains facteurs de croissance (**tableau 1**) suscitent un intérêt particulier du fait de leur participation à la régénération tissulaire [13].

Décrit initialement par Marx en 1998, le PRP correspond au premier concentré plaquettaire d'abord utilisé pour améliorer la cicatrisation osseuse mandibulaire [14]. En réalité, différents produits en médecine régénérative peuvent être issus des plaquettes : PRP, PRF (plasma riche en fibrine) et PPP (plasma pauvre en plaquettes), tous obtenus par une simple centrifugation d'un prélèvement

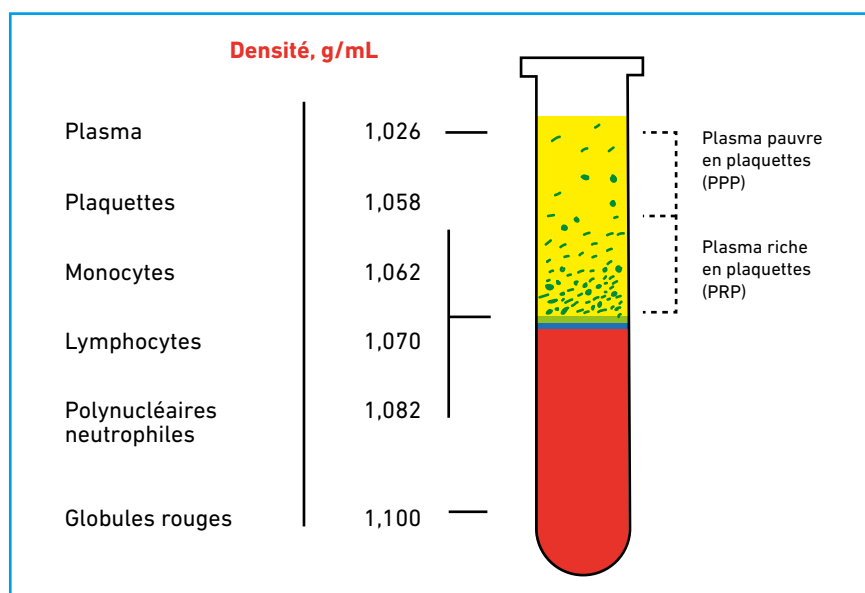


Fig. 2 : Aspect du sang après centrifugation (Dr J. Magalon).

sanguin. Les éléments figurés du sang (érythrocytes, leucocytes et plaquettes) sont séparés du plasma compte tenu de leur différence de densités. Le PRP est obtenu en récupérant la phase plasmatique et les plaquettes, qui possèdent les densités les plus faibles (**fig. 2**). Le PPP correspond à la partie supérieure du plasma et le PRP la partie inférieure, au contact des globules rouges. Enfin, le PRF correspond à un prélèvement sans anticoagulant, permettant d'obtenir une matrice de fibrine dont la structure piège les plaquettes sanguines et leurs cytokines [15].

2. Préparation et intervention

Il existe actuellement plus de vingt dispositifs médicaux autorisés sur le marché européen permettant d'obtenir du PRP à usage autologue. Certaines études se sont déjà intéressées aux différences de compositions de PRP obtenus à partir d'un même donneur en fonction du matériel utilisé et ont montré que les kits fournissent des PRP avec des concentrations en plaquettes, globules rouges et leucocytes très variables. Il est important de ne pas se fier qu'à la concentration d'un PRP, mais d'analy-

POINTS FORTS

- La graisse et le plasma riche en plaquettes (PRP) sont des sources quasiment illimitées de facteurs de régénérescence tissulaire.
- La médecine régénérative de la face est en expansion, tant en reconstruction (cicatrices, sclérodermie...) qu'en esthétique (cernes, texture de la peau, vieillissement...).
- Les cellules souches adipocytaires, la fraction vasculaire stromale (SVF), le gel de SVF, le PRP, le microfat et le nanofat, autant de produits autologues synergiques et prometteurs.
- De nombreux dispositifs médicaux sont disponibles pour obtenir de la graisse et du PRP et il en résulte une grande hétérogénéité des produits obtenus.

ser également la dose et le rendement plaquettaire [16, 17]. De nombreuses classifications ont été développées afin de comparer et analyser les PRP injectés en fonction des résultats cliniques. La classification DEPA [18] développée par Magalon *et al.*, analysant la dose, l'efficacité, la pureté et l'activation du PRP, semble être un outil efficace et est facilement réalisable en pratique clinique.

L'analyse du PRP injecté ou comptage est absolument essentiel et recommandé par des sociétés savantes comme l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis* [19] afin de pouvoir garantir des corrélations claires entre les caractéristiques biologiques des produits injectés et les résultats obtenus, tant en recherche qu'en pratique, afin d'en analyser rigoureusement l'efficacité.

3. Réglementation

Le PRP n'est considéré ni comme un produit transfusionnel, ni comme un médicament dérivé du sang, ni comme un médicament biologique, ni comme un médicament de thérapie innovante (les plaquettes, ne contenant pas de noyau, ne sont pas des cellules d'un point de vue réglementaire). En revanche, l'interprétation de l'article L.1211-8 permet de

qualifier l'injection de PRP autologue, préparé à l'aide d'un dispositif médical autorisé et injecté au cours d'une seule opération, comme une pratique de soin courant dans des indications thérapeutiques validées.

Concernant son utilisation dans le domaine esthétique, elle est interdite à la lecture de l'article L.1211-1 du code de la santé publique qui mentionne que "*les éléments et produits du corps humain [...] doivent poursuivre une fin médicale ou scientifique*", excluant *de facto* les indications esthétiques, mais elle reste autorisée en reconstruction et pour les thérapies de réparation tissulaire si réalisées par un chirurgien plasticien. Il n'existe cependant aucun codage CCAM dédié à l'heure actuelle.

Les produits non autologues associés

L'acide hyaluronique ou les produits vitaminiques de mésothérapie peuvent être associés aux produits autologues afin d'en potentialiser les effets [20]. De plus, les dermes artificiels et les matrices décellularisées représentent un potentiel important de support des cellules autologues [21]. L'architecture du tissu est ainsi reproduite à l'iden-

tique avec ses propriétés biophysiques et structurelles, en limitant les processus immunologiques de rejet. Leurs effets synergiques prometteurs nécessitent cependant des protocoles cliniques rigoureux afin d'en analyser l'efficacité et la sécurité, et la limitation actuelle principale reste leur prix.

Les lasers fractionnés, la radiofréquence, les ultrasons focalisés de haute intensité et les thérapies par photobiomodulation sont autant de compléments synergiques permettant de perfectionner les résultats de la médecine régénérative autologue. En particulier, certains équipements (laser CO₂) permettent une pénétration des produits dans les couches les plus superficielles du derme.

Médecine régénérative faciale : les indications en reconstruction et esthétique

De nombreuses indications sont applicables à la médecine régénérative. Graisse et PRP pourront être injectés séparément, ensemble, l'un après l'autre ou en association avec les thérapies non autologues complémentaires. L'injection peut se faire de façon manuelle mais également désormais automatisée, permettant une meilleure régularité et précision et induisant ainsi une plus grande reproductibilité en termes de résultats et d'efficacité.

Concernant la chirurgie reconstructrice, on note :

- les cicatrices (acné, post-traumatiques, iatrogènes, post-brûlures) ;
- les pertes de substance cutanée ;
- les atrophies (injections de corticoïdes, VIH) ;
- les radiodermes ;
- les séquelles de paralysie faciale ;
- la sclérodermie ;
- les séquelles de rhinoplastie ;
- la chirurgie secondaire de fentes labio-palatines avec séquelles labiales ;
- la reconstruction des cordes vocales ;
- l'alopécie androgénétique ;
- les greffes osseuses.

Esthétique

Concernant la chirurgie esthétique, on note deux aspects :

– l’effet régénérant et rajeunissant pour l’amélioration des cernes, de la texture de la peau et de l’éclat du teint, des rides mais également la prévention du vieillissement photoinduit ;

– l’effet volumateur : tempes, pommettes, vallées des larmes, lèvres, amélioration de l’ovale du visage.

Leurs associations peut s’inscrire dans un traitement global du vieillissement du visage avec un lifting cervico-facial. Enfin, la reconstruction à visée esthétique autologue (rhinoplastie, génio-plastie) est de plus en plus plébiscitée en raison de son caractère non invasif.

Conclusion

La médecine régénérative de la face a un avenir prometteur, avec de nombreuses applications possibles, tant en reconstruction qu’en esthétique, et ses procédés et innovations doivent être connus et faire partie des bases de l’enseignement de notre spécialité. Ses applications vont se multiplier et les patients seront de plus en plus demandeurs de cette chirurgie “bio”. Cette chirurgie nécessite, comme les autres, une formation dédiée et un apprentissage rigoureux, chaque étape de prélèvement, de traitement et d’injection étant primordiale afin d’obtenir des résultats reproductibles et prédictibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. COLEMAN SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic Plast Surg*, 1995;19:421.
2. NGUYEN PS, DESOUCHES C, GAY AM *et al*. Development of micro-injection as an innovative autologous fat graft technique: The use of adipose tissue as dermal filler. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2012;65:1692-1699.
3. COLEMAN SR, LAM S, COHEN SR *et al*. Fat grafting: challenges and debates. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin*, 2018;26:81-84.
4. ZUK PA, ZHU M, MIZUNO H *et al*. Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*, 2001;7:211-228.
5. ZUK PA, ZHU M, ASHJAN P *et al*. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell*, 2002;13:4279-4295.
6. MICHAUD A, LAFOREST S, PELLETIER M *et al*. Abdominal adipocyte populations in women with visceral obesity. *Eur J Endocrinol*, 2016;174:227-239.
7. COLEMAN SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg*, 2006;118:108S-120S.
8. TONNARD P, VERPAELE A, PEETERS G *et al*. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg*, 2013;132:1017-1026.
9. TONNARD P, VERPAELE A, CARVAS M. Fat grafting for facial rejuvenation with nanofat grafts. *Clin Plast Surg*, 2020;47:53-62.
10. MAGALON J, DAUMAS A, VERAN J *et al*. Autologous adipose tissue-derived cells: are we talking about adipose derived stem cells, stromal vascular fraction, or Coleman fat grafting? *Cell Transplant*, 2015;24:2667-2668.
11. COHEN SR, GOODACRE AK, WOMACK H *et al*. Topical nanofat biocrème improves aesthetic outcomes of nonablative fractionated laser treatment: a preliminary report. *Aesthet Surg J*, 2020;40:892-899.
12. COHEN SR, WOMACK H, GHANEM A. Fat grafting for facial rejuvenation through injectable tissue replacement and regeneration: a differential, standardized, anatomic approach. *Clin Plast Surg*, 2020;47:31-41.
13. SANCHEZ-GONZALEZ DJ, MENDEZ-BOLAINA E, TREJO-BAHENA NI. Platelet-rich plasma peptides: key for regeneration. *Int J Pept*, 2012;2012:532519.
14. MARX RE, CARLSON ER, EICHSTAEDT RM *et al*. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1998;85:638-646.
15. DOHAN DM, CHOUKROUN J, DISS A *et al*. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006;101:e37-e44.
16. MAGALON J, BAUSSET O, SERRATRICE N *et al*. Characterization and comparison of 5 platelet-rich plasma preparations in a single-donor model. *Arthroscopy*, 2014;30:629-638.
17. KAUX JF, LE GOFF C, SEIDEL L *et al*. Étude comparative de cinq techniques de préparation plaquettaire (platelet-rich plasma). *Pathol Biol*, 2011;59:157-160.
18. MAGALON J, CHATEAU AL, BERTRAND B *et al*. DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 2016;2:e000060.
19. HARRISON P. Subcommittee on Platelet Physiology. The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2018;16:1895-1900.
20. RODRIGUEZ J, BOUCHER F, LEQUEUX C *et al*. Intradermal injection of human adipose-derived stem cells accelerates skin wound healing in nude mice. *Stem Cell Res Ther*, 2015;6:241.
21. PANAYI AC, ORGILL DP. Current use of biological scaffolds in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*, 2019;143:209-220.

L’auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d’intérêts concernant les données publiées dans cet article.