



# SOMMAIRE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCTION</b> .....  | <b>3</b>  |
| <b>MATERIEL ET METHODE</b> .....   | <b>6</b>  |
| 1. Méthode .....   | 7         |
| 2. Critères d'inclusions .....   | 7         |
| 3. Les critères d'exclusion .....  | 7         |
| <b>RESULTATS</b> .....   | <b>8</b>  |
| 1. Problématique associée à la survie de la greffe adipocytaire .....                        | 9         |
| 1.1 La survie de la greffe de tissu adipeux .....  | 9         |
| 1.2 Évaluation des résultats de la greffe de tissu adipeux.....                              | 13        |
| 1.3 Amélioration de la survie .....  | 16        |
| a. Optimisation des techniques de prélèvement .....  | 16        |
| b. Par optimisation de greffon.....  | 20        |
| c. Optimisation du site receveur .....   | 27        |
| 2. Applications d'actualité .....  | 30        |
| 2.1 Lipofilling et cicatrisation .....   | 30        |
| 2.2 Lipofilling et rajeunissement de la peau .....   | 32        |
| 2.3 Lipofilling et fentes maxillo faciales .....   | 37        |
| 2.4 Lipofilling et rhinoplastie .....  | 38        |
| 2.5 Les particularités du lipofilling chez l'enfant .....                                    | 39        |
| 3. Sécurité oncologique .....  | 40        |
| <b>DISCUSSION</b> .....  | <b>42</b> |
| 1. Historique et évolution de la technique .....   | 43        |
| 1.1. L'époque « à ciel ouvert » avant la lipoaspiration (1889–1977) .....                    | 43        |
| 1.2. L'époque « non purifiée » après la découverte de la lipoaspiration (1977–<br>1994)..... | 46        |

|   |           |
|---|-----------|
| 1.3. L'époque moderne « purifiée, atraumatique » (depuis 1994)..... | 47        |
| 2. Perspectives d'avenir .....                                      | 49        |
| <b>CONCLUSION .....</b>   | <b>55</b> |
| <b>RÉFÉRENCES.....</b>  | <b>57</b> |

# INTRODUCTION

L'utilisation du tissu adipeux comme produit de comblement en chirurgie plastique et esthétique est ancien et a fait l'objet de nombreuses études. C'est à la fin du 19e siècle que l'utilisation du transplant adipeux autologue est rapportée pour la première fois. En 1889, Van der Meulen s'aida de graisse pour traiter une hernie diaphragmatique. Mais l'histoire du « fat grafting » commence réellement en 1893 avec Gustav Adolf Neuber, un chirurgien allemand qui fut le premier à utiliser des greffes de graisse chez l'homme (Neuber, 1893), Ensuite les idées et les techniques évoluèrent considérablement, Par Hollander en 1912, par Neuhof en 1921, et par Josef en 1931 [1], Jusqu'à l'introduction de la technique de liposuction par Fisher en 1974, Plus tard, en 1977, les médecins français Illouz et Fournier développent la procédure et l'introduisent en clinique. Puis en 1985, Klein, un dermatologue de Californie, inventa la lipoaspiration tumescente, Cette technique permet aux patients de bénéficier d'une lipoaspiration totalement sous anesthésie locale [2].

En 1987, Coleman a introduit une nouvelle technique pour minimiser les traumatismes de la graisse lors de prélèvement et la préparation de la graisse, Cette technique reste une référence en terme de liposuction et lipofilling, mais elle reste objectif à des nouvelles modifications techniques [2,3].

Depuis 1980, Le lipofilling reste la procédure la plus populaire chez les chirurgiens plasticiens [4]. En 2009, Le lipofilling représente 5.9% de toutes les procédures esthétiques non chirurgicales [5]. Pourtant à cause des résultats variables, l'amélioration de la technique est toujours une actualité, et Les résultats à long terme peuvent être décevants à cause de la résorption partielle de la graisse injectée qui peut atteindre 70% de volume injecté. Certaines études ont rapporté une résorption de 30 à 70% pendant l'année qui suit la procédure [6]. Ainsi, les résultats de lipofilling sont non prédictibles, et il n'ya pas de consensus sur la méthode idéal de prélèvement ou de préparation des autogreffes d'adipocytes [5,7].

Les propriétés de la graisse lui permettent d'être un moyen idéal de comblement, elle s'intègre naturellement aux tissus, elle est autologue, et elle est 100% biocompatible. Pourtant, La graisse est un tissu de comblement aux propriétés idéales : elle s'intègre naturellement dans les tissus, elle est autologue et elle est 100% biocompatible. Cependant, ce n'est pas la seule fonction du lipofilling; la graisse est un tissu actif et dynamique composé de plusieurs types cellulaires différents, notamment des adipocytes, des fibroblastes, des cellules musculaires lisses, des cellules endothéliales et des cellules progénitrices adipogéniques appelées «préadipocytes» [9-11].

Les cellules souches dérivées du tissu adipeux (ASC) ont un potentiel de différenciation similaire à celui des autres cellules souches mésenchymateuses ainsi qu'un rendement plus élevé lors de l'isolement et un taux de prolifération plus élevé en culture par rapport aux cellules souches musculaires osseuses [12-14]. En raison de ces propriétés et parce que ces cellules peuvent être facilement prélevées en grandes quantités avec une morbidité minimale au site donneur, les ASC se sont révélées particulièrement prometteuses pour les thérapies régénératives [12, 15].

# MATERIEL ET METHODE

## 1. Méthode :

Nous avons mené une recherche systématique la base de données Pubmed avec pour mots clés : « lipomodelling » « lipofilling » « lipotransfer » « fat transfer » « fat grafting » et « fat transplantation ».

## 2. Critères d'inclusions :

Nous avons inclus :

- Les Revues de littérature publiés entre janvier 2016 et avril 2018 et qui rapportent des sujets d'actualités ou qui suscitent encore des débats sous le thème de lipofilling,
- Seuls les articles en français ou en anglais ont été inclus.
- Nous avons aussi consulté plusieurs revues et études antérieures concernant le sujet.
- À la fin de cette sélection, les références de chaque document ont été analysées pour identifier d'autres articles qui pourraient être pris en considération pour la présente revue.

## 3. Les critères d'exclusion :

Les examens, les études in vitro et les essais sur model animal sans application clinique ont été consultées mais exclus.

# RESULTATS

Nous avons analysé les résultats de cette revue de la littérature en trois parties : la première partie regroupe les articles qui traitent la problématique associée à la prise de la greffe d'adipocytes, que ça soit au niveau de l'évaluation de la prise de la greffe, ou au niveau de l'amélioration de la survie. La deuxième partie regroupe les nouvelles applications du lipofilling qui ne cessent de s'élargir. Et la troisième partie expose les derniers consensus en termes de sécurité oncologique lors du lipofilling de sein

## **1. Problématique associée à la survie de la greffe adipocytaire :**

### **1.1 La survie de la greffe de tissu adipeux**

En pratique Clinique, le principal problème après une greffe de tissu adipeux est le taux de résorption avec en moyenne une réduction de volume qui varie de 25 à 70 % du volume total injecté [\[16\]](#), [\[17\]](#), [\[7\]](#).

EN 1987, L'American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons a rapporté les problèmes et les difficultés rencontrés lors des autogreffes de tissu adipeux et ils ont conclu qu'on ne peut espérer que 30 % de survie de la graisse injectée [\[18\]](#).

A la recherche d'une explication à ce taux élevé de résorption après lipofilling, Trois théories ont été proposées :

- Théorie du remplacement cellulaire par l'hôte

Selon cette théorie, la souffrance du tissu greffé entraîne l'afflux de cellules de type histiocytes et macrophages de l'hôte qui viennent se charger en lipides libérés par les adipocytes et nettoient les débris cellulaires. Il y a une réaction fibreuse avec afflux de fibroblastes [\[19\]](#). Les histiocytes prennent les caractéristiques des adipocytes et les remplacent entièrement ([Fig. 1](#)). En d'autres termes, la greffe de tissu adipeux engendre par induction un surcroît tissulaire local.

- Théorie de la survie cellulaire

Elle a été décrite par Peer [16] en 1950. Selon cette théorie, les adipocytes greffés survivent et continuent leur cycle de développement dans le site receveur. Le premier jour, les adipocytes transplantés passent par une phase d'ischémie. Il y a un afflux de cellules macrophages, histiocytes et polynucléaires pour nettoyer les débris. Au quatrième jour, la revascularisation de la greffe par une néoangiogenèse de l'hôte débute (Fig. 1). Cette revascularisation est centripète et commence à la périphérie. La graisse centrale subit donc une ischémie plus prolongée et ne se revascularise que si les fragments sont de petite taille.

- Théorie de l'interaction tissulaire

Cette théorie regroupe les deux précédentes : survie et induction de modifications du tissu receveur. En effet, selon cette théorie de l'interaction, les cellules adipeuses greffées survivent, mais également poursuivent leur évolution. Les adipocytes matures continuent leur maturation ; quant aux cellules souches adipeuses et préadipocytes, elles se différencient d'une part en cellules adipeuses matures et d'autre part en autres lignées cellulaires, ceci en fonction de l'état local du tissu receveur.

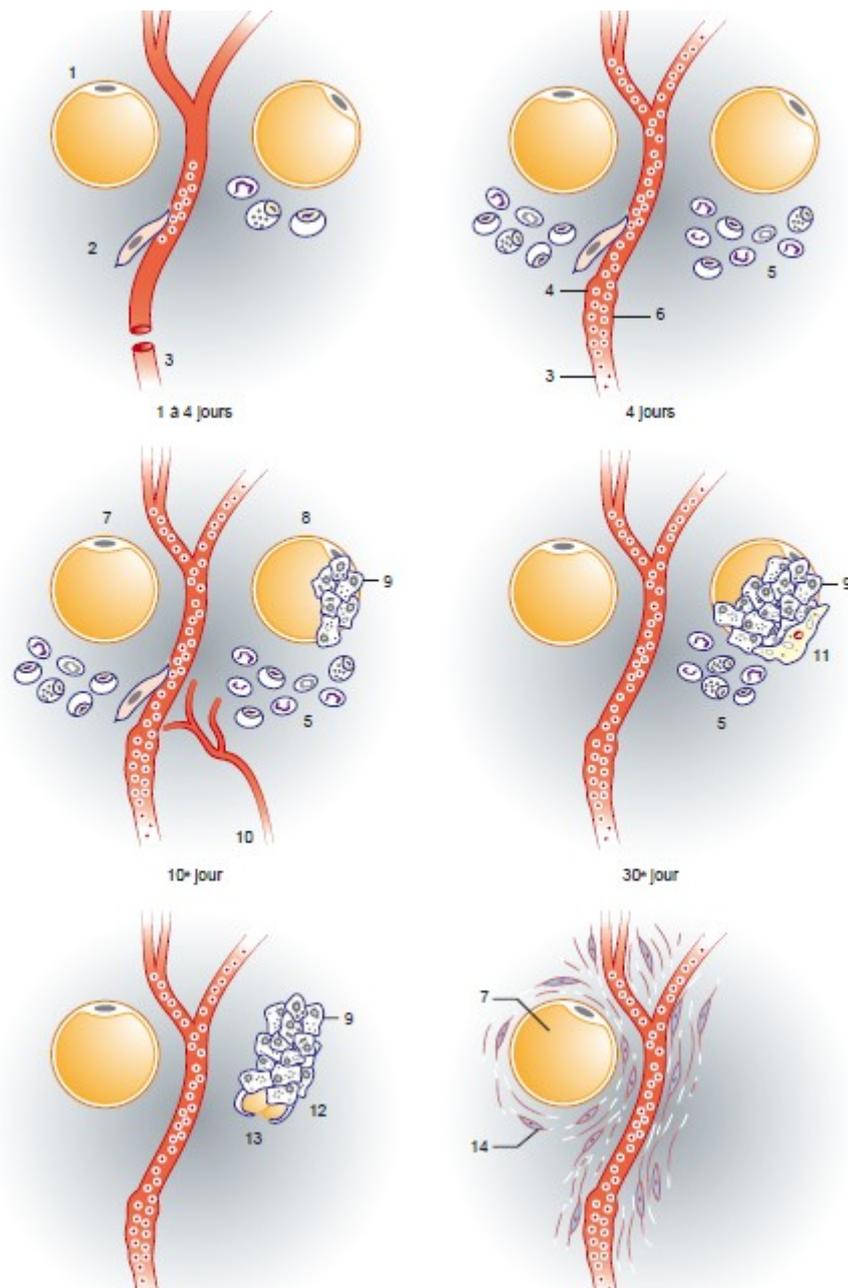
Dans cette même idée, des études sur la viabilité cellulaire ont montré que les adipocytes matures sont très fragiles avec une résistance faible au traumatisme et à l'ischémie [12], [20], [21]. Par contre, les préadipocytes ont plus de résistance à l'hypoxie et aux traumatismes lors du prélèvement, la préparation et l'injection ; et c'est dû à l'activité métabolique basse des cellules immatures progénitrices qui leur permet de survivre avec moins de besoins nutritionnels et en oxygène par rapport aux adipocytes matures [12], [20], [21].

Les préadipocytes et les cellules souches du tissu adipeux peuvent être les seules cellules qui survivent, et la variabilité de survie des greffes de tissu adipeux

peut être expliquée par la variabilité d'abondance de ces cellules entre les individus. Ainsi beaucoup d'auteurs croient que la capacité du tissu adipeux greffé à induire une réparation du tissu receveur, est essentiellement due à la présence des cellules souches ASC et des éléments de la fraction stromavasculaire [22].

Actuellement la littérature décrit trois zones au niveau de la graisse injectée : Zone externe (zone de survie), Intermédiaire (zone régénérative), et Centrale (zone nécrotique). Selon Eto et al, le volume résiduel de la graisse injectée dépend de la survie au niveau de la zone externe et intermédiaire qui contiennent des ASCs avec leur potentiel à se différencier et à remplacer les adipocytes perdues au niveau de la zone nécrotique [23]. Ainsi tous les adipocytes greffés sont remplacés par les ASCs qui existent dans la zone régénérative [24]. Et en plus de son rôle dans l'adipogénèse, les ASCs sont impliquées aussi dans un phénomène de revascularisation par effet paracrine [25], [26], [27].

Des études récentes [28], [29] rapportent le rôle fondamental des éléments de la fraction stromavasculaire sur la survie au long cours de la greffe de tissu adipeux, Ce rôle réside dans sa fonction régénérative, responsable d'une sécrétion paracrine par plusieurs facteurs comme VEGF, HGF and TGF- $\beta$ , qui sont secrétés suite à des stimuli variables, comme l'hypoxie, et qui agissent sur la différenciation des cellules souches, induisent l'angiogénèse et stimulent le remodelage tissulaire et la cicatrisation [15], [30], [31], [32], [33], [10], [34], [35].



**Figure 1[45]** :Les deux théories de greffe de tissu adipeux décrites par Peer. À gauche du vaisseau, la théorie de la survie cellulaire et à droite du vaisseau la théorie du remplacement par les cellules de l'hôte. 1. Adipocyte ; 2. blocage d'une polydiapédèse en cours ; 3. vaisseau sanguin hôte ; 4. greffon vasculaire ; 5. Exsudat cellulaire hôte ; 6. anastomose ; 7. adipocyte en survie ; 8. adipocyte dégénérant ; 9. histiocytes ; 10. capillaire pénétrant ; 11. cellule géante ; 12. Adipocyte absorbé ; 13. globule adipocytaire ; 14. fibroblastes.

## 1.2 Évaluation des résultats de la greffe de tissu adipeux

Le nombre des études qui évaluent à long terme la prise des greffe de tissu adipeux est limité, et l'absence d'une méthode d'évaluation standard, et non invasive, rend difficile la comparaison des résultats des différentes procédures [36,37].

De nombreux auteurs ont évalué la survie du tissu adipeux avec des travaux cliniques ou expérimentaux apportant des preuves radiologiques, histologiques ou biochimiques de cette survie [38, 16, 39, 3, 40, 41, 42]. En pratique, l'évaluation peut être soit subjective (le ressenti de la patiente) mais qui ne concerne pas le volume ni le devenir des cellules, soit objective et on parle du « volume résiduel de tissu adipeux ». Pour évaluer le volume résiduel du tissu adipeux, seuls les moyens d'imagerie tridimensionnelle (tomodensitométrie, IRM, imagerie 3D) le permettent par des logiciels de soustraction [9, 43].

La tomodensitométrie tridimensionnelle de surface permet de réaliser l'équivalent d'un moulage du visage. On visualise sur ces images toutes les irrégularités de surface. Son apport d'informations pour le traitement n'est pas supérieur à la clinique ou à la photographie. Son seul intérêt est de pouvoir quantifier le volume apporté après comparaison des images pré et postopératoires, et également dans un but expérimental. En pratique, la photographie avec un éclairage correct et prenant toutes les incidences est pour l'instant le meilleur moyen de suivi et d'évaluation [45].

Dans le cas particulier de l'injection de graisse dans le parenchyme mammaire natif, l'examen de référence de suivi reste la mammographie. L'IRM permet d'observer la survie du tissu adipeux greffé, mais n'est pas un moyen de dépistage ni de suivi post-injection [45].

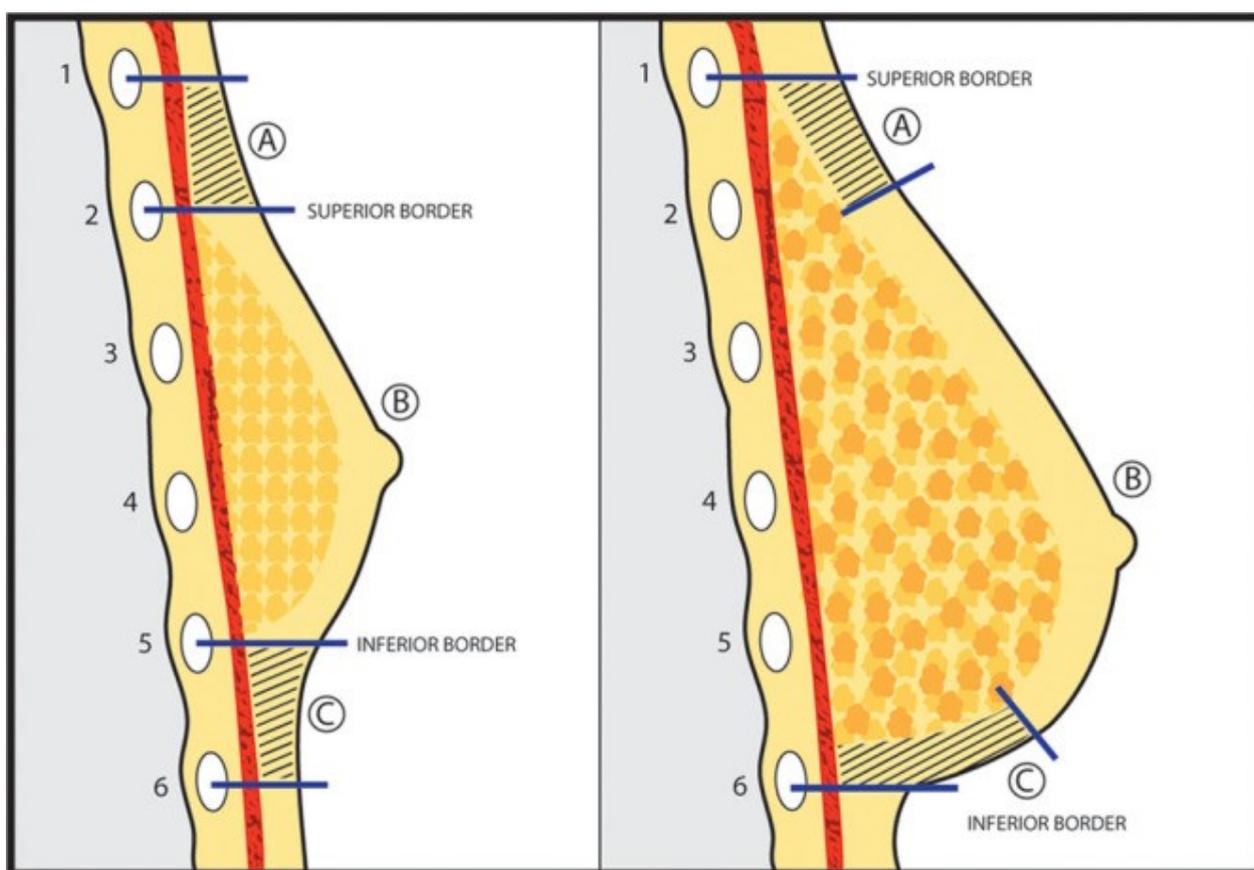
Goehde et al. [44] rapportent en 2005 pour la première fois une description du

signal en imagerie par résonance magnétique (IRM) spécifique du tissu adipeux greffé. En effet, ils montrent une différence du signal en séquence T1 et T2 entre le tissu adipeux natif et le tissu adipeux greffé. De plus, ils montrent une évolution dans le temps du signal IRM émis par le tissu adipeux greffé, ce qui démontre la survie de celui-ci, mais également son évolution avec des modifications radio morphologiques.

L'IRM est la technique d'imagerie de référence pour l'étude du tissu adipeux, mais elle n'apporte pas d'information supplémentaire pour le suivi des patients. De plus, il est difficile pour des raisons économiques, de disponibilité et d'éthique, de réaliser cet examen avant et après chaque intervention, et chez tous les patients. La place de l'IRM dans la pratique courante est donc en préopératoire, dans les cas complexes avec atteinte multi-tissulaire [45]. Mais au cours de son étude sur l'évaluation de volume du sein après lipofilling, Glovinski et al [46] rapporte la présence systématique d'une erreur d'évaluation par IRM due à la présence d'une différence entre, d'une part, la variation de volume de sein après lipofilling, et d'autre part, le volume de graisse injecté, cette différence est due à l'altération des contours du sein responsable d'un recrutement des tissus de voisinage dans le volume du sein après lipofilling (figure 2). Pour résoudre ce problème ; Glovinski et al propose une nouvelle technique qui consiste à bien définir les contours du sein par rapport à des points fixes sur les structures osseuses, qui servent de référence au cours des IRM ultérieures après lipofilling, ce qui permet de mesurer et d'exclure les tissus recrutés de voisinage [46].

Gejje et al [47] rapporte en 2017 l'utilisation de l'échographie haute résolution (EHR) pour évaluer le volume résiduel du tissu adipeux greffé, au cours de cette étude le contrôle par l'EHR se fait à six mois puis à un an d'intervalle. La sonde est posée sans pression sur le site receveur, et l'analyse se fait en 3 plans ; transversal, longitudinal, et antéro-postérieur, et qui montre que la graisse injectée apparaît plus

échogène que la graisse normale et de consistance homogène ce qui permet de la différencier de la graisse normale. L'EHR est une méthode d'évaluation à sensibilité et spécificité élevée, mais comme toute échographie, elle est observateur dépendante. Ces variations inter-observateur peuvent être éliminées par une pose sans pression de la sonde sur le site receveur, et donc une conservation des 3 plans à analyser. En conclusion cette technique reste facile, non couteuse, non invasive et ne demande pas de procédure complexe, et permet donc des évaluations rapprochées.



**Figure 2 [46]: Contours du sein avant et après lipofilling**

Le lipofilling du sein recrée des nouveaux contours, La zone A et C représentent les tissus inclus dans le sein après lipofilling et responsable d'erreur d'évaluation des variations de volume du sein

### 1.3 Amélioration de la survie

Il apparait évident qu'une greffe de tissu adipeux va bien survivre dans un site receveur bien vascularisé, comme c'est évident qu'elle ne va pas survivre dans un milieu mal vascularisé (fibrosé ou irradié) ou après injection d'un grand volume dans un compartiment tendu ou confiné. Les études qui espèrent améliorer la survie agissent à trois niveaux :

- Niveau 1 : Optimisation de la technique de prélèvement
- Niveau 2 : Optimisation de greffon
- Niveau 3 : Optimisation du site receveur

#### **a. Optimisation des techniques de prélèvement :**

En termes de site donneur, il existe des preuves qui ne montrent aucune différence entre la graisse prélevée sur l'abdomen, la cuisse, le flanc ou le genou dans un modèle préclinique [48] Ces résultats ont été confirmés par une étude comparant les patients ayant subi une greffe de graisse pour une reconstruction mammaire et qui n'a montré aucune différence de longévité entre la graisses prélevée de l'abdomen ou de la cuisse basée sur l'imagerie tridimensionnelle. [49]

En outre, il existe des données contradictoires concernant l'effet de l'anesthésie locale sur la biologie des adipocytes. Il a été rapporté que la lidocaïne, utilisée pour l'anesthésie locale, inhibe la croissance des adipocytes en culture et ralentit le transport du glucose et la lipolyse, et finalement diminue le métabolisme, la croissance et la viabilité de ces cellules. [50] Cependant, ces résultats ne persistaient que lorsque la lidocaïne était encore présente; Une fois la lidocaïne est résorbée, ses effets inhibiteurs ont également disparu. [50] Effectivement, des études plus récentes ne montrent aucune différence dans la graisse traitée par infiltration d'anesthésique. [51] L'ensemble des données, suggèrent que l'infiltration d'anesthésique sur le site

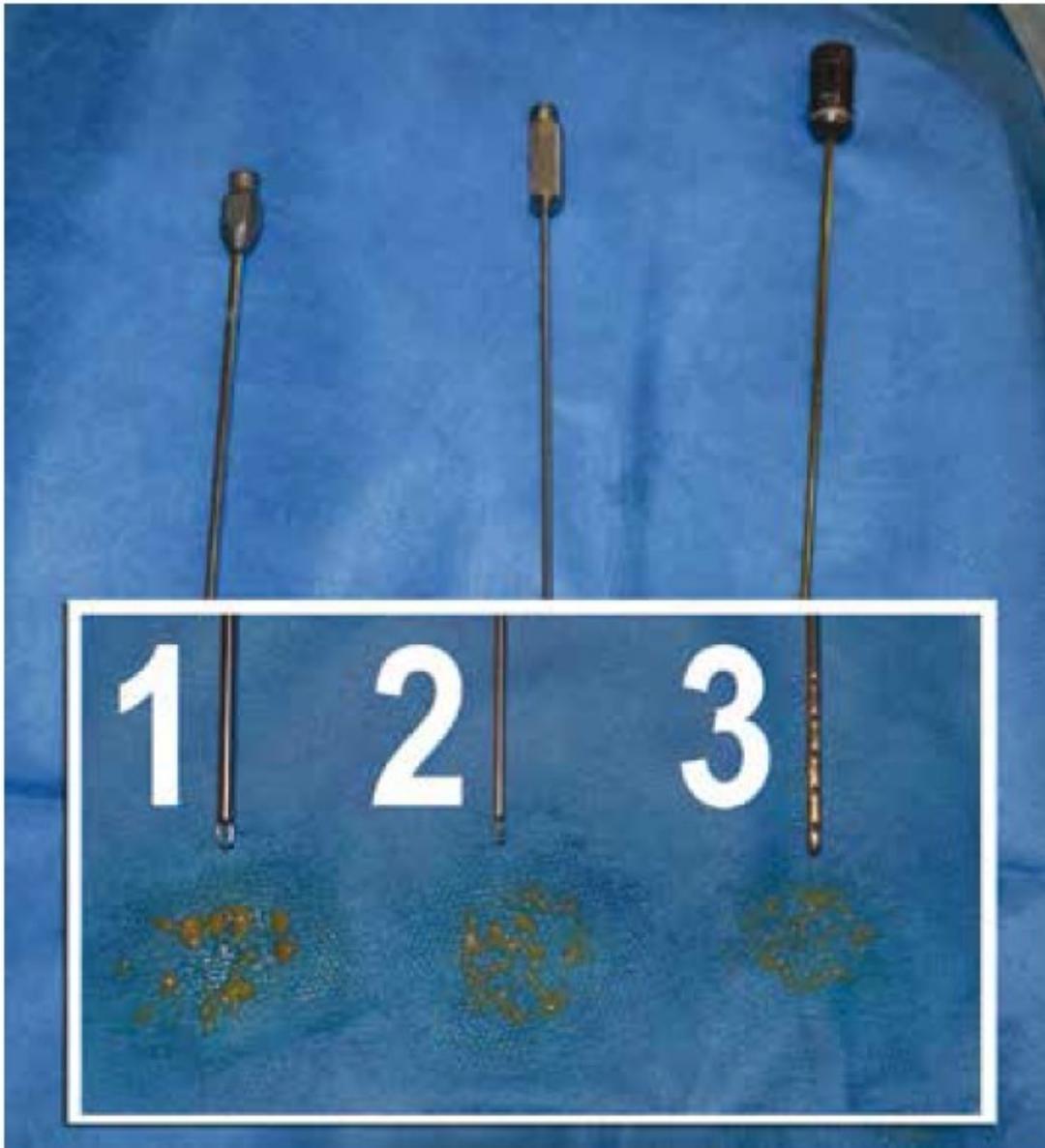
donneur peut causer des perturbations temporaires dans la biologie des adipocytes mais ne devrait pas avoir d'autres conséquences importantes sur la viabilité du greffon à long terme. [52]

Comparativement à la lipoaspiration assistée, plusieurs études ont montré que la lipoaspiration à la seringue donne une plus grande numération et viabilité des adipocytes. [53.54.55] Cependant, lorsqu'une solution tumescence a été utilisée pour préparer le site donneur, aucune différence significative n'a été observée dans le nombre de cellules ou leur viabilité entre la lipoaspiration manuelle à la seringue et la lipoaspiration assistée [56]. Pour évaluer davantage l'impact des différentes méthodes de lipoaspiration, la graisse prélevée a été injectée dans des souris immunodéprimées. Aucune différence significative dans le volume ou le poids des greffes de graisse isolées des différentes méthodes d'isolement n'a été observée [55.57.58]. Sur la base de ces données, la méthode utilisée pour prélever la graisse est moins importante, car la survie des adipocytes était comparable entre les différentes méthodes de prélèvement. Bien que ces résultats fournissent un aperçu significatif sur la prise précoce de graisse, la courte période pendant laquelle les greffes de graisse ont été maintenues chez la souris (4, 6 ou 12 semaines) ne permet pas une évaluation de la rétention à long terme, et d'autres études qui s'étendent au-delà de 12 semaines fourniront les preuves nécessaires pour évaluer l'impact des différentes méthodes de lipoaspiration sur la survie à long terme.

Des études portant sur les différentes tailles des canules de liposuction (Fig4) ont montré que l'utilisation d'une canule de plus grand diamètre améliore la viabilité cellulaire. Erdim et al. ont démontré une meilleure viabilité des adipocytes isolés avec une canule de 6 mm, comparativement à une canule de 2 mm et de 4 mm. [59] En accord avec les rapports in vitro, Kirkham et ses collègues ont démontré que la graisse prélevée avec une canule de taille plus grande (diamètre de 5 mm) formaient de plus

grosses greffes de graisse chez des souris nues après 6 semaines.[60] Ces greffes de graisse ont démontré une intégrité histologique accrue, moins d'infiltration immunitaire et moins de fibrose, comparativement aux greffes de graisse prélevées avec une canule de 3 mm.[60] Néanmoins, il convient de noter que, dans ces rapports, les greffes de graisse ont été prélevées sans solution tumescence. L'évaluation de la taille de la canule en présence d'une solution tumescence peut être utile, car l'utilisation d'une solution tumescence est maintenant considérée comme une pratique courante. En plus de la taille de la canule, les rapports comparant une canule multiperforée avec la canule d'aspiration Coleman 3 mm n'ont montré aucune différence significative dans la viabilité cellulaire ou la taille du tissu adipeux greffé [61.62]

Il existe des preuves à l'appui du traitement à faible cisaillement de la graisse prélevée. [63.64] Les auteurs attribuent l'amélioration de la manipulation des graisses à l'amélioration des résultats. En outre, les changements de nombreuses propriétés importantes de graisse sont en corrélation directe avec le temps passé ex vivo [65].Ainsi, le lipotransfert devrait être effectué aussi rapidement que possible après le prélèvement. Les chirurgiens doivent en être particulièrement conscients lorsqu'ils travaillent avec de gros volumes de graisse ou pendant de longues procédures.



**Figure 4 [118] Différentes génération des canules de lipoaspiration et leurs effets sur la taille des particules de la graisse.**

1. canule de Coleman (diamètre de 3 mm, 1986);
2. 're-lined harvesting cannula' (diamètre de 1.8 mm, 2002);
3. Micro-canule (diamètre de 1 mm, 2010)

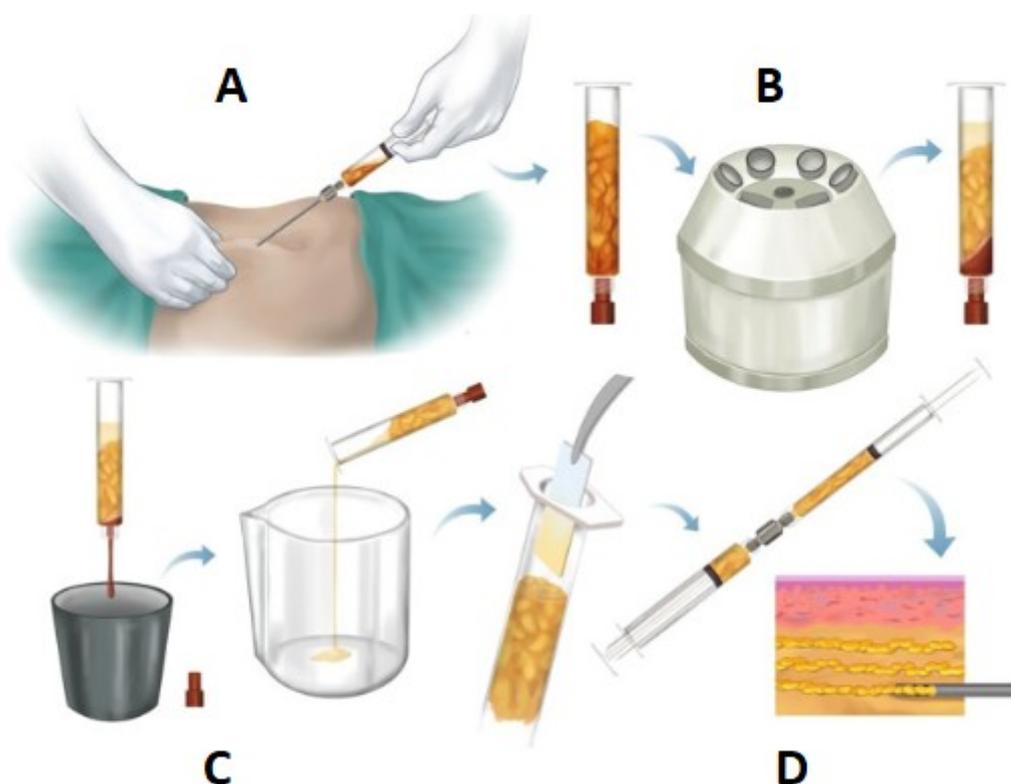
## **b. Par optimisation de greffon**

L'élimination des cellules et des molécules inflammatoires a été considéré par certains comme la clé de résultats cohérents. Les promoteurs de cette théorie ont tendance à commercialiser des dispositifs qui «purifient» les greffes de graisse et éliminent les substances nocives. L'inflammation ne s'est pas avérée être une variable critique dans la survie de la greffe de graisse. De plus, les «humeurs inflammatoires» auxquelles ils se réfèrent sont peu dangereuses car ce sont les microenvironnements naturels de la graisse prélevée et du site receveur de la greffe. Paradoxalement, alors que certains préconisent l'élimination des agents inflammatoires potentiels, d'autres préconisent l'ajout de plaquettes pro-inflammatoires [66]. Jusqu'à ce que des preuves concluantes avec des essais contrôlés randomisés existent, On va exposer et comparer les techniques les plus récentes de préparations de la graisse.

### **Grefe Microfat et nanofat :**

Les greffe de micro- et nanofat; généralement prélevées avec des canules aussi petites que 0,7 mm de diamètre, peuvent être utilisées pour traiter les zones délicates du visage telles que les paupières et les lèvres [67,68]. Tonnard et al. ont mis en évidence l'application clinique des greffes de micro et nanofat comparées au macrofat. [69]. Des particules de microfat ont été prélevées à partir de l'abdomen en utilisant une canule de 1 mm de diamètre. Une quantité de microfat a été cisailée en particules plus fines en utilisant un connecteur « Luer-to-Luer » avec deux seringues de 10 ml [69,70]. Les nanoparticules ont ensuite été filtrées et collectées. Les particules de macrofat ont également été prélevées en utilisant une canule standard de 3 mm pour servir de témoins [69,70]. L'étude a fourni des micrographies, qui ont montré une architecture cellulaire normale à la fois pour les particules macro et microfat [69,70]. Par contre, Les greffes de nanofat étaient dépourvues d'adipocytes et l'architecture native était perturbée [69,70]. Cependant, les nanogreffes ont conservé un

approvisionnement abondant en ASC, qui étaient similaires aux ASC dans les échantillons de macro et microfat en termes de prolifération et de différenciation [69,70]. Dans plusieurs cas cliniques, l'utilisation de greffes de nanofat a permis d'améliorer la qualité de la peau six mois après l'opération [69,70]. Par conséquent, l'auteur suggère que si les nanogreffes ne contiennent pas d'adipocytes viables, la teneur élevée en cellules souches de ces greffes peut être cliniquement utile pour le rajeunissement de la peau [69,70].



**Figure 5 : étapes de préparation des greffe par nanofat**

- A. Prélèvement de la graisse
- B. et C : centrifugation de la graisse et filtration de la graisse
- C. cisaillement en particules plus fines en utilisant un connecteur « Luer-to-Luer » un connecteur « Luer-to-Luer » afin de garder la fraction riche en cellules souches (fraction vasculaire Stromale)

### Protocoles commerciaux de purification de la graisse (Fig 6) :

Hivernaud et al [71]. Dans son étude comparative de quatre différents protocoles qui ont utilisé la lipoaspiration manuelle, assistée mécaniquement ou assisté par jet-d'eau suivie de décantation, de centrifugation ou de filtration, chez chacun des huit patients pour traiter la graisse prélevée. Le tissu adipeux prélevé a été évalué in vitro pour la résorption tissulaire, la formation d'huile et la sécrétion de cytokines. Le taux de résorption du greffon a été calculé et des analyses histologiques ont été effectuées après injection sous-cutanée du tissu adipeux prélevé dans un modèle murin.

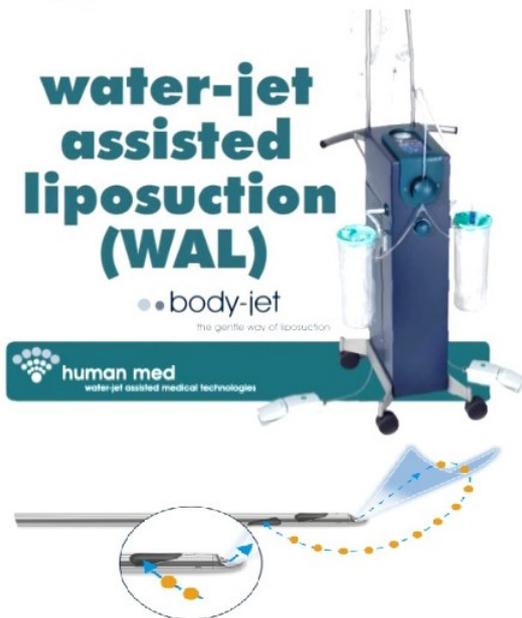
Tous les protocoles ont entraîné une formation d'huile très faible et des greffes histologiquement saines. Le volume tissulaire était significativement plus élevé après 2 jours de culture en utilisant la lipoaspiration manuelle et les étapes de lavage / centrifugation douce (Microfill® / Macrofill®) par rapport à la Lipoaspiration / Décantation Assistée par l'Eau (BodyJet®) et la Lipoaspiration / Filtration Assistée mécaniquement (PAL® « Power-Assisted liposuction » + PureGraft®). Ces résultats ont été confirmés chez la souris, un mois après l'injection sous-cutanée, avec une plus grande efficacité obtenue avec des protocoles utilisant l'aspiration manuelle, les centrifugations douces et les étapes de lavage (C).



(A)



(B)



(C)



(D)

**Figure 6 : Exemple des protocoles commerciaux de prélèvement de la graisse**

(A) Kit Microfill®. (B) Kit Macrofill : Dispositifs médicaux à usage unique comprenant tous les outils nécessaires au prélèvement, à la purification et à la réinjection de tissu adipeux. (C) Water-jet assisted liposuction (D) PAL power assisted liposuction

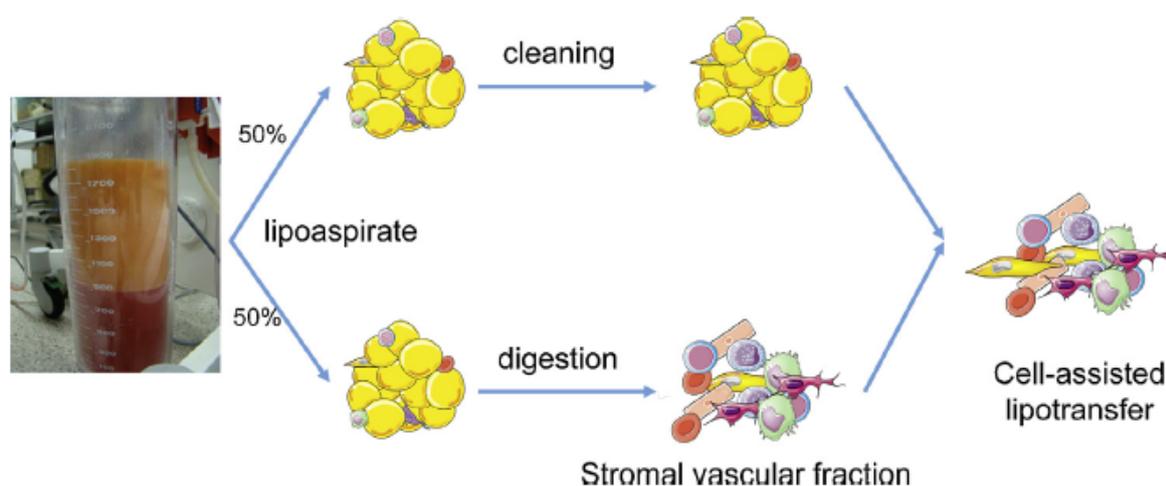
### Lipofilling et ASC's (Cell-Assisted Lipotransfer) :

En 2006, Moseley et ses collaborateurs [72] ont rapporté des greffes graisseuses enrichies en ASC (Adipose-derived stem cells ou Cellules souches dérivées du tissu adipeux) ou en SVF (stromal-vascular fraction ou fraction stromale vasculaire) en se basant sur des travaux non publiés de Lull en 2005. La technique a été décrite plus formellement par Matsumoto et ses collègues [73] et a été appelée « lipotransfert assisté des cellules » ou « cell-assisted lipotransfer » (CAL). De nombreuses études précliniques chez l'animal ont depuis démontré des améliorations dans le volume de greffe de graisse avec le CAL, [74] menant à l'initiation des essais humains.

À ce jour, deux essais randomisés contrôlés (ECR) ont été réalisés chez l'homme. Koh et ses collaborateurs [75] ont évalué les greffes de microfat enrichies en ASC chez 10 patients atteints d'atrophie hémifaciale de Parry-Romberg et ont constaté que la rétention volumique s'améliorait significativement dans le groupe recevant le CAL (47% de résorption chez les sujets témoins contre 21% en CAL). De même, dans un ECR en triple aveugle de 10 patients, Kolle et collègues [76] ont trouvé une rétention améliorée dans le bras recevant des greffes de graisse enrichies en ASC par rapport à la greffe de graisse standard dans le bras témoin controlatéral.

Cinq études de cohorte humaine ont également été publiées sur l'examen des greffes de graisse enrichie en SVF dans le visage et le sein. Quatre sur cinq ont montré une amélioration avec le CAL. [77-81] Une étude comparant les graisses enrichies en SVF à la graisse obtenue par liposuction assistée par jet d'eau chez 20 femmes subissant une augmentation mammaire n'a trouvé aucune différence entre les groupes. [82] Cependant, l'utilisation de la liposuction assistée par jet d'eau dans le groupe témoin limite la généralisation de ces résultats.

En tout, ces études font un cas fort que le CAL améliore la survie de la greffe de graisse. Cependant, des études à plus long terme avec des données de sécurité sont nécessaires avant l'adoption clinique générale, en particulier chez les patients subissant une reconstruction oncologique. Le risque élevé de transformation maligne ou de récurrence n'a pas été mis en évidence dans les études cliniques existantes sur la greffe de graisse [83–86], mais les études à long terme restent limitées, notamment en ce qui concerne les greffes graisseuses enrichies en cellules humaines.



**Figure 7 [119] : Technique de lipostransfert assisté par des cellules souches**

**Tableau 1[119] : Résultats de 4 essais cliniques comparatifs randomisés sur l'effet des ASC ET SVF**

| Study                  | Intervention | Number of patients | Number of procedures | Fat survival rate (% , ± SD) | Volumetric measurement method | Complications     |
|------------------------|--------------|--------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Sterodimas et al. [60] | SVF + Fat    | 10                 | 1                    | NA                           | Satisfaction                  | NA                |
|                        | Fat          | 10                 | 1                    | NA                           |                               | NA                |
| Koh et al. [65]        | ASC + Fat    | 5                  | 1                    | 61.1 ± 13.7                  | 3D Scan                       | No adverse events |
|                        | Fat          | 5                  | 1                    | 34.3 ± 5.3                   |                               | No adverse events |
| Tanikawa et al. [53]   | SVF + Fat    | 7                  | 1                    | 88 ± 13                      | CT Scan                       | No adverse events |
|                        | Fat          | 7                  | 1                    | 54 ± 20                      |                               | One infection     |
| Kølle et al. [57]      | ASC + Fat    | 10                 | 1                    | 80.9 ± 6                     | MRI                           | No adverse events |
|                        | Fat          | 10                 | 1                    | 16.3 ± 7.2                   |                               | No adverse events |

ASC: adipose-derived stromal cell; SVF: stromal vascular fraction; MRI: magnetic resonance imaging.

### Lipofilling et PRP :

Parmi les études sur la greffe de graisse autologue enrichie en PRP, Cervelli et al. ont trouvé un taux de survie de greffe de graisse de 65% contre 26% ( $P < 0,05$ ) pour le lipofilling facial [97] et des tissus mous [94], et Gentile et al. ont montré un taux d'entretien de 69% contre 39% ( $p < 0,05$ ) pour le lipofilling des seins [95.96]. L'étude de Keyhan et al. [98], qui a comparé 2 types différents de PRP pour le lipofilling facial, ont montré des taux de survie très élevés de 82% et 87%. D'autre part, Deux études ont trouvé des résultats qui n'ont pas montré de bénéfice significatif pour l'addition de PRP : la première, c'est l'étude randomisée de Fontdevila et al. [99] qui ont comparé l'utilisation du PRP pour le lipofilling facial chez les patients avec VIH, et la deuxième de Salgarello et al. [100] qui ont étudié l'utilisation du PRP pour le lipofilling du sein dans une étude rétrospective. L'étude de Fontdevila et al. [99] a eu un biais important puisqu'il a évalué les tissus adipeux des patients sous trithérapie, un traitement connu pour modifier la physiologie du tissu adipeux. Chez les animaux, sur sept études contrôlées, quatre [88,89,90,91] ont trouvé une augmentation significative du taux de survie des greffes de graisse versus trois [92.93.94]. Parmi les explications histologiques trouvées, il y avait une augmentation de la vascularisation dans trois études [89.90.91] versus deux [92.93] une augmentation des adipocytes viables dans deux études [89.90] versus une [92], une diminution des zones nécrotiques, des zones fibreuses, des kystes et des vacuoles dans trois études [89.91.92] versus une [94]. L'ajout de PRP semble améliorer le taux de survie du lipofilling. L'absence d'études randomisées et homogènes contrôlées ne nous a pas permis de valider cette stratégie avec certitude, bien que cinq études chez l'homme [94.95.96.97.18] et quatre études chez l'animal [88.89.90.91] ont trouvé un bénéfice statistiquement significatif. De plus, une limitation majeure de cette revue était le manque de contrôle du nombre de plaquettes du PRP, ce qui, selon nous, est crucial pour une étude scientifique qui tente

d'évaluer l'efficacité d'un liquide biologique riche en plaquettes.

Le PRP est un fluide biologique qui provient du patient lui-même mais qui présente l'inconvénient que sa composition dépend de la concentration plaquettaire du patient et de son mode de collecte non standardisé [87] En outre, il n'y a pas de contre-indication au PRP. Les auteurs évitent de l'utiliser pour les sites qui ont été diagnostiqués avec un cancer. En revanche, les modalités d'utilisation du PRP varient selon les études, en particulier la quantité de PRP ajoutée au lipofilling et l'activation du PRP avant d'être mélangées. Les études cliniques humaines ont utilisé une concentration comprise entre 10 et 50%, c'est-à-dire un volume de PRP de 0,1 [98.100] à 0,5 ml [94.96.97] pour former une greffe de 1 ml. Toutes les études chez l'homme sauf deux [100.101] utilisaient le PRP sous forme activée, c'est-à-dire avec l'addition de calcium ou de thrombine, favorisant ainsi une libération massive des facteurs de croissance contenus dans les plaquettes.

### **c. Optimisation du site receveur :**

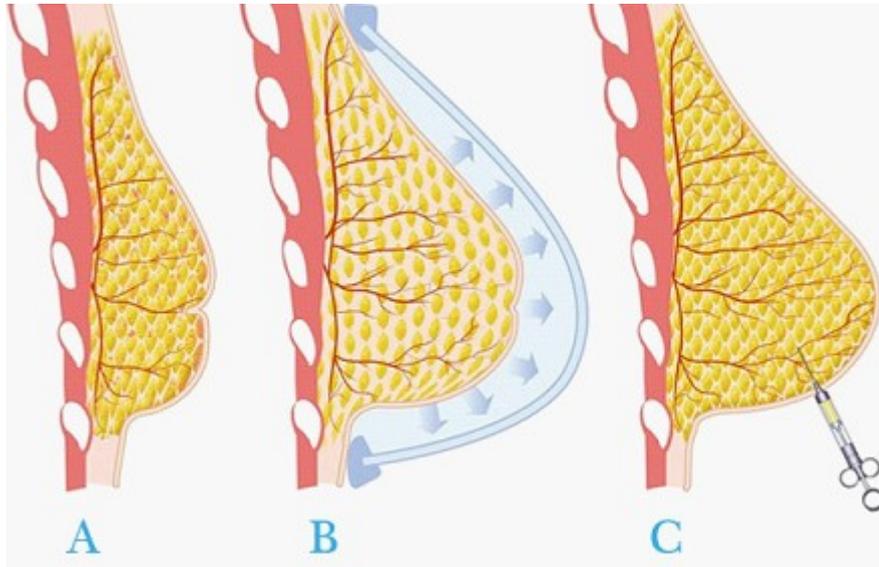
Bien qu'il y ait un grand nombre d'études qui se concentrent sur l'amélioration des techniques de prélèvement et la préparation de la graisse, le site receveur est souvent négligé lorsque l'on tente d'optimiser le résultat. Il est important de déterminer la capacité du site receveur afin de planifier la quantité de greffe grasseuse optimale prélevée. La capacité du destinataire est en fonction du volume et de la conformité mécanique. Mais il y a des études soutenant l'effet positif d'autres prétraitements externes comme le microneedling, l'expansion de volume externe et le laser de dioxyde de carbone fractionné:

### **Microneedling :**

Des études ont été menées pour soutenir le microneedling. [102,103] Une étude a montré significativement plus de vascularisation, une meilleure survie du greffon et une meilleure intégrité de la greffe avec moins de fibrose après pré conditionnement par microneedling une semaine avant la greffe dans un modèle animal [103] Bien que des efforts de recherche continus soient nécessaires sur ce sujet, plus d'efforts devraient être entrepris pour minimiser la morbidité des sites donateurs.

### **L'expansion externe du volume (External Volume Expansion EVE) (Fig 8)**

L'expansion externe du volume (EVE) peut induire l'adipogenèse, améliorer la vascularité tissulaire et augmenter la capacité du receveur et la compliance mécanique, amorçant ainsi le site receveur pour l'autogreffe de tissu adipeux.[104-111]. Brava® était le premier dispositif d'EVE cliniquement disponible. Porté comme un soutien-gorge quelques heures par jour pendant 2 à 4 semaines, il prépare les seins pour le lipofilling. Il améliore la conformité, faisant de la place pour plus de greffes. Il amorce également le site receveur en augmentant sa vascularité et vraisemblablement le nombre de récepteurs disponibles. Cet appareil a été la clé du succès dans les lipofilling à grand volume. [112.116] La pré-expansion maximise le pourcentage de la prise de la greffe.



**Figure 8: Augmentation mammaire avec le système BRAVA® en complément de l'injection de graisse**

### **Prétraitement par le laser fractionné au dioxyde de carbone (CO2)**

Pour étudier l'effet du prétraitement du site receveur sur la survie de la graisse en utilisant un laser fractionné au dioxyde de carbone (CO2). Dans l'étude de Kim SE et coll. [117], les rats ont été divisés en 2 groupes; Le groupe d'étude a été pré conditionné par laser CO2 fractionné sur le site receveur une semaine avant la greffe de graisse. Et sans prétraitement dans le groupe témoin. Les tissus graisseux transplantés ont été récoltés aux jours postopératoires : 1, 3, 7, 14 et 28, et ont été analysés morphologiquement, histologiquement et immunohistochimiquement. Le poids et le volume dans le groupe témoin étaient plus faibles que dans le groupe d'étude au 28<sup>ème</sup> jour postopératoire. L'évaluation histologique a montré moins d'inflammation, moins de fibrose, moins de vacuolisation, et une meilleure intégrité des adipocytes. Immunohistologiquement, la densité de microvaisseaux dans le groupe d'étude était plus élevée que dans le groupe témoin ( $P < 0,05$ ) au jour 1 postopératoire. Le taux de survie dans le groupe d'étude était plus élevé que dans le groupe témoin après 1, 3, 7 et 14 jours postopératoires ( $P < 0,05$ ).

## **2. Applications d'actualité :**

### **2.1 Lipofilling et cicatrisation :**

#### **Effet du lipofilling sur l'apparence des cicatrices :**

Macroscopiquement, les cicatrices sont caractérisées par un aspect différent de la peau environnante: la décoloration, la raideur et la rugosité sont des caractéristiques de la cicatrisation. Dans les études cliniques, différentes mesures sont utilisées pour quantifier le degré de cicatrisation à un niveau macroscopique. Les premières méthodes souvent utilisées pour évaluer la gravité de la cicatrice comptent ; soit sur le patient lui-même, ou par des échelles de notation de la sévérité dans lesquelles plusieurs aspects de la cicatrisation sont évalués (par exemple la couleur, la raideur, l'épaisseur, l'irrégularité). Une deuxième méthode consiste à utiliser des dispositifs de mesure pour l'élasticité de la peau ou la pigmentation dermique.

L'efficacité du lipofilling pour améliorer l'apparence des cicatrices a été étudiée dans 16 rapports de cas ou essais cliniques. Balkin et al 2014; Bollero et al., 2014; Bruno et al., 2013; Coleman, 2006; Guisantes et al., 2012; Klinger et al., 2008; Maione et al., 2014a; Mazzola et al., 2013; Pallua et al., 2014; Phulpin et al., 2009; Ribuffo et al., 2013; Sardesai and Moore, 2007; Wang et al., 2013; Zellner et al., 2015). Dans 10 études de ces publications, comprenant un total de 156 patients, une seule étude avec 12 patients, a signalé un cas de cellulite comme complication. Par conséquent, il semble que les risques de lipofilling dans les zones cicatricielles sont plutôt faibles. Toutes les études ont rapporté un certain degré d'amélioration de l'apparence de la cicatrice après lipofilling: en d'autres termes, les cicatrices sont devenues moins différentes de la peau normale et / ou sont devenues moins visibles. Cependant, le résultat global de ces études cliniques n'est pas sans équivoque. Premièrement, toutes les études n'utilisent pas les mêmes résultats pour signaler l'apparence des cicatrices: la plupart des études ont utilisé la satisfaction des patients ou des échelles de notation

de la sévérité des cicatrices pour évaluer l'effet du lipofilling, tandis que d'autres ont utilisé des instruments de mesure pour l'élasticité cutanée ou la pigmentation dermique. Deuxièmement, l'amélioration de l'apparence des cicatrices varie au sein de ces études: certaines études rapportent une amélioration chez la plupart des patients, contrastant avec l'absence d'effet chez quelques autres patients. Enfin, également, dans la même étude, une amélioration après lipofilling dans une mesure de résultat (par exemple moins de raideur de la cicatrice) est rapportée, mais il n'y a aucune amélioration dans d'autres mesures de résultats (par exemple aucune amélioration de la décoloration). Ainsi, la tendance générale est que le lipofilling améliore l'apparence des cicatrices dans plusieurs mesures de résultats différentes, ce qui est confirmé par deux revues systématiques (Conde-Green et al., 2016, Negenborn et al., 2016). Cependant, en raison du manque d'uniformité dans l'intervention et le suivi, aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

Seules cinq études contrôlées bien conçues avaient des objectifs et des paramètres de résultats bien définis, et comprenaient à la fois des patients non traités (Balkin et al, 2014, Ribuffo et al., 2013, Zellner et al., 2015) ou un placebo (Bruno et al., 2013). Maione et al. 2014a). Quatre de ces études ont porté sur les résultats cliniques (Balkin et al. 2014, Maione et al., 2014, Ribuffo et al., 2013, Zellner et al., 2015), et l'une traite les changements histologiques (Bruno et al., 2013). Dans deux études, menées sous la supervision du même chercheur principal (Balkin et al. 2014; Zellner et al., 2015), l'effet du lipofilling comme procédure adjuvante pour réduire la formation de nouvelles cicatrices après une chirurgie est évalué.

Apparemment le lipofilling a conduit à l'amélioration de la cicatrisation. De plus, les cicatrices déjà existantes peuvent être traitées par lipofilling: dans la reconstruction mammaire par prothèse en post-mastectomie et en post-radiothérapie, le lipofilling peut réduire le degré de contracture capsulaire tel que mesuré par la classification de

Baker (Ribuffo et al). Ici, le lipofilling est apparemment capable de prévenir ou même (partiellement) de renverser le processus fibrotique de la contracture capsulaire. Un autre exemple est le traitement des cicatrices post-chirurgicales chez les patients atteints d'achondroplasie qui nécessitent un allongement des membres chirurgicaux (Maione et al. 2014). Dans cette étude, le lipofilling a été comparé à l'injection de solution saline: le lipofilling a significativement augmenté la souplesse de la peau, et tous les paramètres de l'échelle d'évaluation des cicatrices du patient et de l'observateur sauf un ont été améliorés. Ainsi, le lipofilling améliore apparemment l'apparence des cicatrices existantes.

### **ASC comme agent cicatrisant :**

À ce jour, l'utilisation de l'ASC (Adipose-derived stem cells ou Cellules souches dérivées du tissu adipeux) comme thérapie cellulaire pour le traitement de la fibrose n'a pas été étudiée en profondeur dans les études cliniques. L'ASC a été appliqué dans deux études non contrôlées, non randomisées, étudiant l'effet des greffes de tissu adipeux enrichies en ASC sur la guérison des ulcères chroniques et réfractaires post-radiques chez 10 patients (Akita et al., 2012) et pour la correction des anomalies des tissus mous chez 29 patients (Tiryakiet al., 2011). Il a été conclu que l'ASC améliore la cicatrisation des plaies (Akita et al., 2012) et la survie de la greffe de graisse (Tiryakiet al., 2011), et diminue simultanément la fibrose tissulaire profonde et la cicatrisation cutanée. Sur la base de la conception de ces deux études, des conclusions définitives ne peuvent pas être tirées sur l'efficacité de l'ASC comme traitement des cicatrices.

## **2.2 Lipofilling et rajeunissement de la peau :**

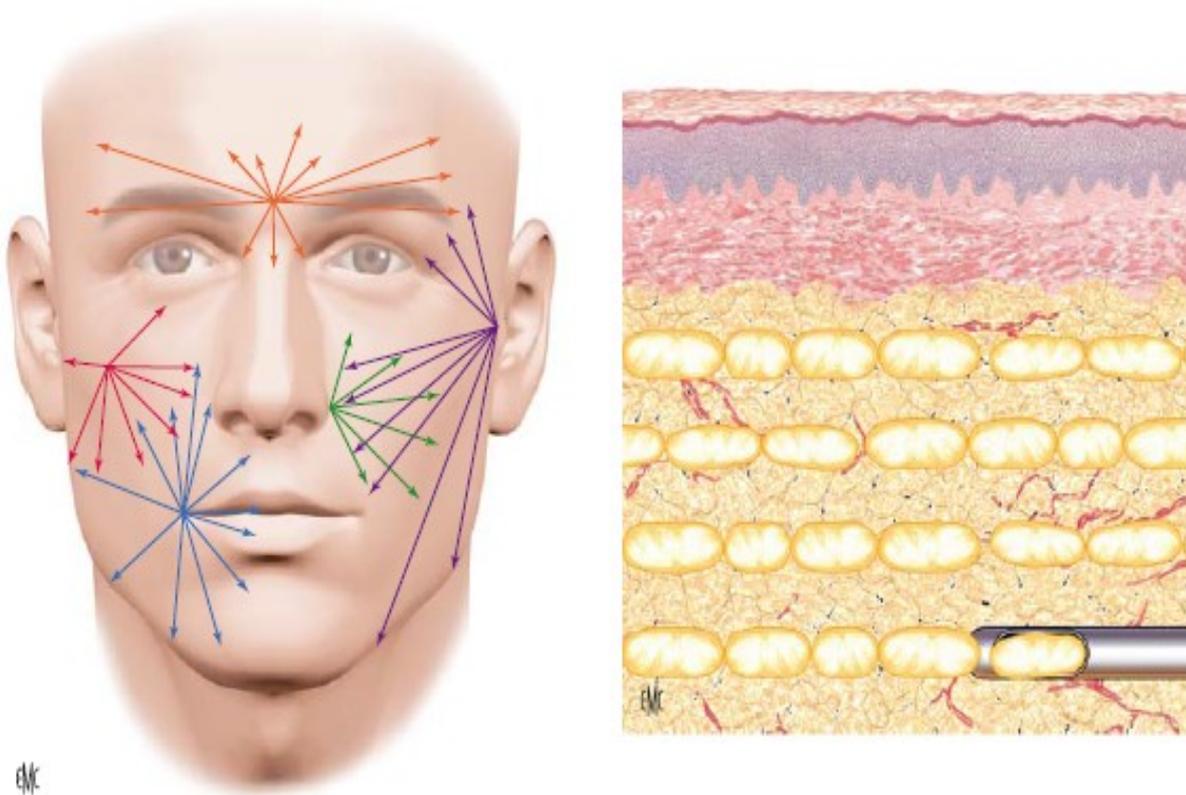
### **Rajeunissement facial :**

La greffe de graisse autologue a un rôle important dans le rajeunissement du visage. En fait, le potentiel régénératoire unique du lipofilling conduit à d'excellents résultats en raison de ses propriétés de remplissage et du rôle des ASC. Pour cette

raison, les chirurgiens plasticiens peuvent l'utiliser non seulement pour corriger les déficiences des tissus mous, mais aussi pour rajeunir la peau du visage [120]. La perte du volume facial, en particulier dans la région périorbitaire, est une composante importante du processus de vieillissement et elle est due à la redistribution et à l'atrophie de la graisse faciale [122,125]. Les approches traditionnelles du rajeunissement facial ont fait appel à des techniques chirurgicales qui se concentrent sur l'excision de la peau, des muscles et / ou de la graisse [126]. Les approches modernes se concentrent sur le remplissage des compartiments faciaux "vides", principalement par greffe de graisse [127]. La greffe de graisse traditionnelle implique la technique de prélèvement de Coleman [121]. Les inconvénients de la greffe de graisse traditionnelle comprennent les risques d'accumulation irrégulière de la graisse, de nécrose graisseuse et de grumeaux visibles. Parce que la peau de la paupière est habituellement mince, la région péri oculaire est la plus sensible aux problèmes de contour et, par conséquent, une implantation profonde de graisse est recommandée [127]. En réponse à des préoccupations telles que celles décrites ci-dessus, de nombreux auteurs ont récemment mis l'accent sur les techniques de greffe microfat [121, 128]. Un effet majeur de l'injection de microfat est l'amélioration de la viabilité des adipocytes par la rupture des lobules graisseux [129], ce qui est contraire à la thèse de Coleman selon laquelle la préservation de la structure lobulaire est essentielle à la survie des graisses [2]. De plus, Moscatello et al. [128] ont démontré que l'abondance des lobules graisseux perturbés améliorerait significativement la survie des graisses après l'injection. Plus récemment, divers auteurs ont proposé une greffe "ultra-micro" comme implant très superficiel dans les régions périoculaire et péri-buccale [130,131]. Tonnard et al. [130] ont rapporté que l'émulsification manuelle fournit une solution de nanofat riche en SVF et par conséquent en ASC, mais dépourvue d'adipocytes viables. Par conséquent, les indications de nanofat seraient

limitées à la régénération cutanée et n'incluraient pas la restauration volumique [130,132]. En fait, on peut se demander si un transfert de nanofat est réellement une procédure de "greffe de graisse", puisque les adipocytes n'ont pas survécu au processus d'émulsification. [130] L'effet majeur de l'injection de nanofat est probablement une activité des cellules souches, donc l'injection de nanofat pourrait plutôt être considérée comme un processus d'ingénierie tissulaire in vivo [130]. Il peut être logique de rejeter la fraction adipocytaire morte du nanofat et d'injecter uniquement la fraction stromale vasculaire purifiée. De plus, il est connu que les cellules apoptotiques libèrent des cytokines et attirent des macrophages qui induisent des facteurs de croissance et jouent un rôle important dans la régénération des tissus endommagés [130]. Ainsi, la co-injection d'adipocytes fragmentés pourrait avoir un effet stimulant sur la différenciation des cellules souches et la régénération tissulaire [130]. Esthétiquement, Parmi les principales indications, on distingue les injections qui complètent le lifting cervicofacial et qui concernent le front, les tempes, la région périorbitaire, les lèvres, et les lobes des oreilles de celles qui potentialisent l'efficacité du lifting cervicofacial et notamment pérennisent ses résultats et qui concernent la mandibule, les sillons nasogéniens et les commissures, le menton, et la région jugomalaire.[133]. La réinjection de graisse est une étape importante dans le succès global de la greffe. La graisse est injectée dans des tunnels longitudinaux qui forment une maille 3D (Fig 9) pour favoriser la revascularisation et la survie de la greffe, selon la technique de Coleman [127, 135]. Dans ces zones, les injections ne doivent pas être administrées entre la peau et les muscles, car la peau est mince et de telles injections peuvent entraîner des irrégularités palpables [127,135]. Une meilleure compréhension des mécanismes du vieillissement facial, consistant en une atrophie graisseuse et une ptose des différents compartiments faciaux, a permis de considérer la greffe graisseuse comme une technique possible de rajeunissement facial, notamment des

paupières [135].

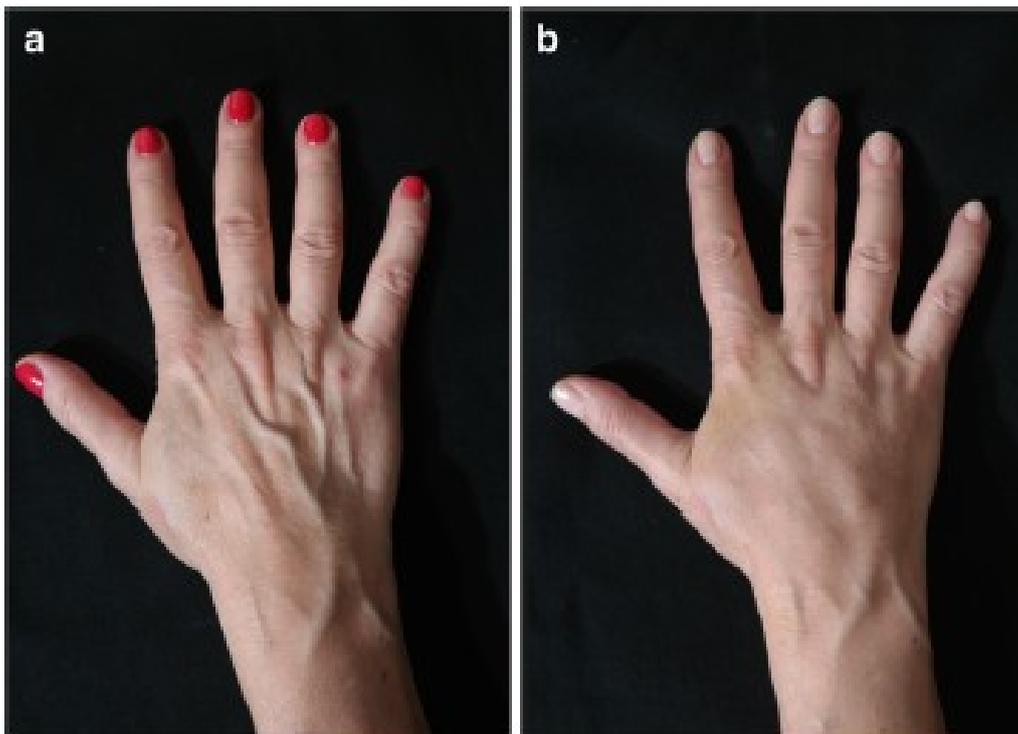


**Figure 9 [45]: Injection de la graisse en r trotraant et sous forme d'un treillis tridimensionnel.**

### **Rajeunissement de la main**

L'apparence des mains est un signe révélateur du véritable âge d'une personne [136,137]. Des études ont montré que les gens sont capables d'estimer grossièrement l'âge d'une personne uniquement en regardant leurs mains [136,138]. Les effets extrinsèques sur la main comprennent la dermatoh liose et le photovieillissement, qui entraînent des rides et une pigmentation irrégulière sous forme de lentigines solaires, de purpura solaire, d'hypopigmentation ponctuée, de kératose actinique, de kératose séborrhéique et de télangiectasie [136,139,140]. Le vieillissement conduit également à des effets intrinsèques tels que la disparition progressive de la plénitude sous-cutanée et l'atrophie des tissus due à l'épuisement du collagène et la déshydratation [141, 19,

142]. Cela conduit à des rides de la peau dorsale et à une plus grande visibilité des tendons extenseurs, et rend les veines sous-cutanées plus bleues et tortueuses [136,137,143,144]. Parce que la graisse sert non seulement de matière de remplissage, mais qu'elle a aussi le potentiel régénérateur pour améliorer la qualité des tissus mous et de la peau du côté dorsal des mains, la greffe de graisse est une procédure attrayante pour le rajeunissement des mains [22]. Sous anesthésie locale, la greffe de graisse est injectée en utilisant des canules émoussées pour réduire le risque de perforation de la veine dorsale. Entre 10 et 30 ml de graisse doivent être injectés pour donner à la main un aspect gonflé et légèrement trop plein. Un petit volume de tissu graisseux doit également être injecté à la base de chaque doigt, pour donner un aspect uniforme à toute la main [136].



**Figure 10[145] : lipofilling de la main chez une patiente de 48 ans : (a) aspect pré-opératoire et (b) aspect à 9 mois en post-opératoire**

## 2.3 Lipofilling et fentes maxillo faciales :

### - Fente labiale :

Le but de la réparation primaire de la fente labiale est d'unifier les éléments de la lèvre et d'obtenir un aspect presque normal. De nombreuses techniques peuvent donner des résultats satisfaisants; cependant, les cicatrices et les irrégularités de contour peuvent persister. Le lipofilling peut moduler la formation de cicatrices et permettre une augmentation des tissus mous. Zellner et al. Émettent l'hypothèse que la greffe de graisse pendant la réparation immédiate de la fente labiale peut être bénéfique. La technique a consisté à l'injection de la graisse dans un plan sous muqueux au niveau de vermillon, sous cutané et intramusculaire le long du philtrum et pré-périosté au niveau de l'orifice piriforme. Les patients qui ont subi une réparation primaire de la fente labiale avec et sans greffe de graisse immédiate ont été comparés. Les photographies postopératoires ont été analysées par trois examinateurs « aveugles ». Des statistiques de Cronbach et un test t bilatéral ont été utilisés. L'analyse des cicatrices a révélé une amélioration statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) de l'aspect de la cicatrice et du contour de la réparation de la fente labio-graisseuse greffée. La greffe de graisse immédiate peut être une stratégie prometteuse pour améliorer l'apparence des lèvres, le contour et la cicatrisation au cours de la réparation primaire de la fente labiale. [146]

La greffe de graisse structurelle est un moyen sûr et efficace d'améliorer la symétrie et d'améliorer les proportions faciales chez les patients présentant une fente labiale. Étant donné le degré élevé de la satisfaction des patients, peu de complications et des résultats durables, la greffe de graisse offre de nombreux avantages dans la révision de la fente labiale. [147]

#### - Insuffisance vélo pharyngée (IVP) :

L'injection de graisse autologue ou lipofilling offre une approche minimalement invasive pour le traitement de l'IVP. La littérature actuelle est limitée à de petites études non comparatives. Ceux-ci semblent suggérer l'efficacité et la sécurité de cette technique chez les patients avec IVP. Des études prospectives avec une technique normalisée et des résultats objectifs sont nécessaires pour établir définitivement son innocuité et son efficacité, ainsi que pour définir les critères de sélection des patients.

Dans le cas contraire, une revue systématique de la littérature a été réalisée par Nigh et al [148] incluant quinze études. 251 patients ayant subi un lipofilling. Il y avait une grande variabilité en termes d'indications pour la procédure et la notification des résultats. La majorité des études ont nécessité la présence d'une insuffisance d'occlusion vélopharyngé inférieure à 50% afin de subir un lipofilling. L'étiologie la plus commune d'IVP était secondaire à la fente palatine.

Certaines études comprenaient des patients atteints de syndromes vélocardiofaciaux. Des améliorations de la parole ont été rapportées chez la majorité des patients. Les complications majeures étaient rares. Seulement un patient présentant une hypertrophie de greffe entraînant une apnée obstructive du sommeil a été rapportée.

#### **2.4 Lipofilling et rhinoplastie :**

Les patients qui choisissent de subir une rhinoplastie d'augmentation présentent souvent des problèmes d'ensellure de dorsum et de nez court [149]. Les greffes autologues et les implants synthétiques peuvent entraîner des résultats acceptables de la rhinoplastie. En général, les implants synthétiques sont associés à des taux de complications plus élevés, tels que le déplacement et l'extrusion.

Coleman[2,22] a souligné que le lipofilling dans les régions à peau mince, comme la zone périorbitaire, doit impliquer la livraison de parcelles de graisse minuscules. Le dorsum nasal est caractérisé par une peau relativement mince et un

espace limité, de sorte que l'implantation de grandes parcelles grasseuses est plus susceptible d'entraîner le délogement du greffon, la nodulation et des irrégularités cutanées [149].

Par conséquent, souvent, le lipofilling par microfat est utilisé pour corriger le profil du nez [149]. Pour déterminer le taux de prise de la greffe grasseuse après injection de graisse dans la région dorsale du nez, Lin S et al, concluent à 44,54% de taux de rétention en utilisant la photographie en 3D [150].

## **2.5 Les particularités du lipofilling chez l'enfant [151]**

La spécificité du lipofilling chez l'enfant repose essentiellement sur ses indications. Les complications de la réinjection de tissu grasseux autologue chez l'enfant sont les mêmes que celles de l'adulte : on distingue les complications à court terme (per- et périopératoires) de celles à moyen et long terme. Le prélèvement de tissu grasseux représente le principal facteur limitant de la technique, devant le faible pourcentage de masse grasse de l'enfant. Les indications du lipofilling chez d'enfant peuvent être spécifiques ou similaires à celles de l'adulte. Il faut distinguer deux types d'indications : les indications d'ordre cosmétique, dans lesquelles l'objectif du lipofilling est la correction d'un défaut volumique, qu'il soit acquis (d'origine iatrogène, post-traumatique, cicatriciel) ou malformatif (dysplasie otomandibulaire, craniosténose, syndrome de Parry Romberg, syndrome de Poland, pectus excavatum..). Les indications fonctionnelles ont pour objectif la correction d'une insuffisance vélaire ou d'une lagophtalmie. Dans la pratique pédiatrique, le lipofilling est devenu une alternative de choix aux techniques classiques, de par sa fiabilité, son innocuité, sa reproductibilité et ses bons résultats.

### **3. Sécurité oncologique :**

Alors que la greffe de graisse a un grand potentiel thérapeutique pour un nombre croissant de conditions, les risques et les préoccupations doivent également être abordés. La préoccupation la plus couramment exprimée concernant la greffe de graisse du sein est le risque oncologique. Deux revues systématiques des études chez l'homme ont démontré une augmentation du cancer du sein après greffe de graisse [152,153]. D'autres études récentes ont montré des résultats contradictoires [154,155]. Et de nombreuses études n'ont pas montré de risque accru.[156,157-162] Une autre préoccupation fréquemment exprimée concernant la greffe graisseuse du sein est la difficulté à distinguer la nécrose adipeuse des lésions potentiellement malignes à la mammographie. Cependant, Rubin a montré que les calcifications provenant de la greffe de graisse étaient moins problématiques que la calcification des procédures de réduction mammaire bien acceptées [163].

Actuellement, les sociétés savantes de chirurgie plastique française et américaine, ainsi que les recommandations du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) sur le lipomodelage dans le cadre de la reconstruction mammaire après traitement d'un cancer du sein, indiquent que lorsque la lecture des images de mammographie, IRM ou scanner est réalisée par des radiologues expérimentés en imagerie du sein (sans précision sur ce que signifie le terme « expérimenté »), les kystes de cytotéatonecrose et les microcalcifications bénignes sont distinguables des lésions suspectes de malignité. De même, l'ASPS a affirmé en 2009, suite à une revue systématique de la littérature, que cet acte était une méthode sûre d'augmentation mammaire et de correction des défauts associés à diverses situations médicales, mais appelait à la prudence pour les femmes à haut risque de cancer du sein. En 2012, l'ASPS indiquait également que cette technique était une procédure efficace et sûre et n'augmentait pas le risque de récurrence d'un cancer du sein, dans le cadre d'une

reconstruction mammaire après mastectomie totale. La même année, la SoFCPRE a quant à elle émit des recommandations reconnaissant l'efficacité et la sécurité de la technique, aussi bien après mastectomies totale et partielle pour cancer, que dans les cas d'augmentation mammaire pour malformations congénitales ou à visée esthétique sans pathologie cancéreuse. Elle a aussi indiqué dans l'ensemble de ses récentes fiches d'information à destination des patientes (toutes indications confondues) qu'« il n'existe, à ce jour, aucun élément probant permettant de penser que le transfert de graisse pourrait favoriser l'apparition d'un cancer du sein » mais, qu'en revanche, il n'en empêcherait pas la survenue, si celui-ci devait apparaître.

# DISCUSSION

## **1. Historique et évolution de la technique :**

Depuis les premières utilisations de graisse, trois grandes périodes ont marqué cette évolution (Billings and May 1989; Mojallal et Foyatier 2004):

Dès la fin du XIXe siècle, les premiers essais de transferts d'auto-greffe graisseuse ont été réalisés. Jusqu'alors, seuls les matériaux inertes (ivoire, or, etc.) avaient été utilisés. Pour marquer l'évolution et préciser les évènements importants, nous avons classé l'histoire en trois périodes distinctes :

- l'époque « à ciel ouvert » (1889–1977), avant la lipoaspiration, durant laquelle le tissu adipeux était prélevé par excision chirurgicale ;
- l'époque appelée « non purifiée » (1977–1994) après la découverte de la lipoaspiration ;
- l'époque dite « purifiée, atraumatique » (1994), faisant suite aux travaux de Coleman.

### **1.1. L'époque « à ciel ouvert » avant la lipoaspiration (1889–1977) :**

Cette époque correspond aux premiers balbutiements de la transplantation de tissu adipeux. C'est l'époque du tâtonnement expérimental, de la découverte des techniques et indications. La première utilisation de la graisse remonte en 1889 quand Van der Meulen [164] réalise une interposition hépatodiaphragmatique par du grand épiploon afin de traiter une hernie diaphragmatique.

#### **Utilisation de la graisse à la face**

La première autogreffe de tissu adipeux a été réalisée par Neuber en 1893 [165]. Il a prélevé sur l'avant-bras des greffons pour combler une cicatrice faciale secondaire à une ostéite tubéreuse. Il a introduit, pour la première fois, la notion de prélèvements de petite taille, considérant que les greffes supérieures à la taille d'une amande ne donnent pas de bons résultats.

En 1910, Lexer [166] est le premier à rapporter l'utilisation de la graisse en chirurgie esthétique en proposant l'augmentation des régions malaires et géniennes, ainsi que le comblement des rides et des sillons pour lutter contre les effets du vieillissement. Il rapporte une prise de greffe graisseuse de 12 cm sur 3 cm prélevée sur la paroi abdominale. En 1925, il rapporte la survie de greffons de tissu adipeux pendant plus de 3 ans, et il en conclut alors que le tissu graisseux ne doit être endommagé ni lors du prélèvement ni lors de la réimplantation. Il rapporte un cas de restauration du contour facial chez une patiente atteinte d'un syndrome de Romberg.

Brunning [167] rapporte en 1911 une méthode originale de correction des rhinoplasties. Des petits fragments de graisse sont réinjectés sous la peau à l'aide d'une seringue. Les résultats, satisfaisants au départ, s'estompent avec la résorption de la graisse.

Salvat, pendant la deuxième guerre mondiale, réalisait des camouflages d'espions alliés en leur injectant de la graisse [2]. Il utilisait la graisse autologue pour un résultat définitif et la graisse homologue pour un résultat provisoire.

Il faut attendre les travaux de Peer [16] en 1950 pour avoir une étude importante sur la greffe d'adipocytes. Il montre que les fragments de tissu adipeux greffés perdent environ 50 % de leur taille et de leur volume à la fin de la première année. Il décrit deux théories quant aux processus histologiques suivant une transplantation de tissu adipeux : la théorie de survie des adipocytes et la théorie de remplacement par l'hôte.

Parallèlement, Eitner en 1920, Peer [16] en 1950, Boering, Huffstadt et Sawhney [168] en 1960 rapportent de bons résultats avec les greffes dermograisseuses. Sawhney [168] réalise une étude histologique de ces greffes chez le porc, montrant des résultats favorables avec une résorption d'environ 33 % des greffes. C'est le contingent graisseux qui se résorbe en totalité et il est remplacé par du tissu

conjonctif en l'espace de 8 semaines. Cependant, Sawhney considère que, malgré l'augmentation des chances de revascularisation grâce au derme, l'évolution vers la fibrose est quasi inéluctable car il n'a constaté aucune vascularisation entre le derme et la graisse. De plus, l'incarcération des follicules pileux et des glandes sébacées peut engendrer des complications.

### **Utilisation de la graisse dans d'autres localisations**

Les indications se sont progressivement élargies et la greffe de tissu adipeux a intéressé presque toutes les parties du corps. Le premier cas de reconstruction mammaire par graisse autologue a été décrit par Czerny en 1895 [169]. Il utilisa un volumineux lipome prélevé en région dorsale pour combler une tumorectomie mammaire.

Lexer en 1931 a présenté une reconstruction mammaire, après mastectomie pour mastopathie kystique, par la graisse de la région axillaire. Le fort taux de résorption qui a suivi a été expliqué par la faible vascularisation de cette graisse.

En 1941, May a présenté un cas de reconstruction mammaire bilatérale par greffe de tissu adipeux d'un côté et greffe de graisse plus fascia de l'autre avec l'idée que le fascia permettait de mieux préserver la graisse.

Dans le cadre des hypoplasies mammaires, c'est Bames [170] qui en 1953 a publié plusieurs cas d'augmentation mammaire par greffe dermograisseuse, puis Schrocher [171] qui en 1957 rapporte huit cas d'augmentation mammaire par greffe graisseuse. À la même époque, Peer traitait un syndrome de Poland par greffe dermograisseuse [16].

Les autres utilisations de la greffe d'adipocytes ont été diverses. En ophtalmologie, Laubier en 1910 utilisa la graisse pour comblement après exentération ou pour correction des pertes de substances palpébrales. En chirurgie générale, la graisse fut utilisée en 1917 par Koll pour réparation des pertes de substances

périnéovaginales ou pour comblement des loges d'orchidectomie. En chirurgie thoracique, Lambert en 1913, puis Neuhof en 1937 utilisèrent la graisse pour combler des pertes de substance de la paroi thoracique et des cavités bronchopulmonaires. En neurochirurgie, Green en 1947 utilisa la graisse pour crâniatisation du sinus frontal et pour comblement des pertes de substance de la voûte crânienne. En chirurgie maxillofaciale, Grandin en 1954 a comblé une cavité d'énucléation de kyste mandibulaire et Egyedi en 1977 utilisa la boule de Bichat pour obturer des communications buccosinusiennes.

## **1.2. L'époque « non purifiée » après la découverte de la lipoaspiration (1977-1994)**

Alors que le prélèvement de la graisse se faisait par exérèse, voir curetage, il faut attendre 1974 pour voir la création d'une technique révolutionnaire : la lipoaspiration.

En 1974, Fischer et Fisher conçoivent la technique de lipoaspiration. Plus tard, en 1977, les médecins français Illouz et Fournier développent la procédure et l'introduisent en clinique. Ils utilisent alors des canules à bout émoussé. Cette nouvelle technique de « tunneling » va permettre de collecter la graisse sans avoir à pratiquer une large incision. Cette technique va ensuite être exportée aux Etats-Unis. Dans les années 80, la lipoaspiration devient alors extrêmement populaire aux Etats-Unis et une société savante du nom de « American Society of Lipo-Suction » voit le jour en 1982 (Sumrall 1987). Puis Klein, un dermatologue de Californie, inventa la lipoaspiration tumescente qui consiste à infiltrer au niveau de la zone de prélèvement un anesthésique local et un vasoconstricteur dilués dans un grand volume de liquide (type sérum physiologique) (Wolkenstein, Klein et al. 1987). Cette technique permit aux patients de bénéficier d'une lipoaspiration totalement sous anesthésie locale, ce qui évite les risques liés à une anesthésie générale et favorise un temps de

récupération court. Cela permettait également d'utiliser des canules beaucoup plus petites et de pratiquer des lipoaspirations superficielles, à seulement 3 à 4 mm de profondeur souscutanée (Sterodimas, Boriani et al. 2012). Les patients n'avaient plus à craindre les saignements excessifs et les dépressions cutanées indésirables. De plus, la lipoaspiration par canulation ne semblait pas endommager les adipocytes.

Alors vers le milieu des années 80, les chirurgiens plasticiens commencèrent à transplanter ou injecter de la graisse obtenue par lipoaspiration (Illouz 1986; Bircoll 1987). Puis Fournier, en 1989 [172], propose une technique d'injection de graisse non purifiée qu'il nomme liposculpture ou *lipofilling*.

Bircoll en 1987 [173] présente plusieurs cas d'hypoplasies ou de symétrisations mammaires après cancer en injectant de petites quantités par séance. Cette pratique a suscité de violentes réflexions de la part de la communauté scientifique. Hang-Fu [174] en 1995 rapporte une série de prothèses mammaires remplies de graisse autologue pour éviter tous les inconvénients liés à l'injection de graisse dans le sein. D'autres auteurs parlent d'homogreffe graisseuse dans le sein [39].

Parallèlement, Ellenbogen [175] en 1986 redécouvre la technique des perles graisseuses et ouvre la voie à une nouvelle série de publications. Il injecte des fragments de 4 à 6 mm de diamètre pour traiter les rides faciales, des dépressions palpébrales ou encore des cicatrices d'acné.

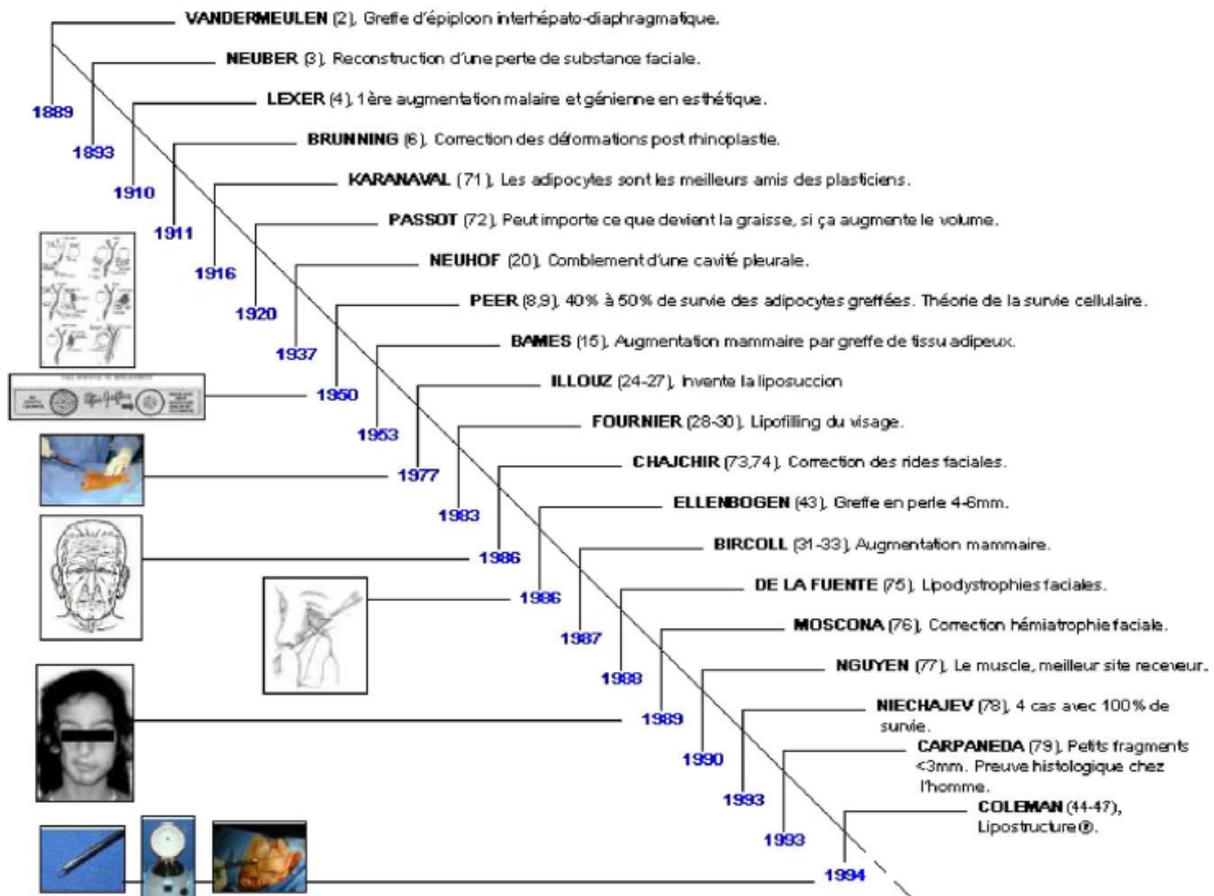
### **1.3. L'époque moderne « purifiée, atraumatique » (depuis 1994)**

Le nouveau temps de la greffe d'adipocytes débute avec Coleman. Dès 1986, il collige les méthodes et les résultats de ces prédécesseurs, et met en place un protocole dont le principe fondamental est le caractère atraumatique de la manipulation du tissu adipeux. Il publie sa technique en 1995 [3], qu'il nomme plus tard *Lipostructure*®. Il codifie parfaitement les différentes étapes de la technique : le prélèvement, la purification par centrifugation et le transfert (la réinjection). Tout acte

traumatisant pour la graisse doit être évité. La graisse ne doit être ni pressée, ni comprimée, ni filtrée, ni lavée, ni aspirée avec haute dépression, ni injectée avec haute pression, ni manipulée au contact de l'air, ni congelée, ni mélangée avec différents facteurs sanguins. Le point clé de sa technique est la réinjection en treillis tridimensionnel de très petites quantités. Destinée initialement au traitement du vieillissement facial, cette technique s'est étendue aux différents domaines de la chirurgie plastique.

En France, Magalon a été le promoteur de la technique de *Lipostructure*<sup>®</sup>, et c'est lors du séminaire qu'il a organisé en 1998 que Coleman a présenté, pour la première fois en Europe, sa technique est depuis utilisée dans le monde entier et est devenue une référence internationale. Mais malgré les avancées majeures faites par Coleman, la technique n'est encore pas parfaite puisque la tenue du greffon n'est pas optimale. Ainsi, au fil du temps, certains tentent d'affiner ce protocole afin d'optimiser d'avantage la survie cellulaire et d'améliorer encore les résultats esthétiques. L'histoire du « fat grafting » n'est donc pas encore à sa fin...

Toledo [176], Ellenbogen [177], Guerrerosantos [178], Teimourian [179] et d'autres auteurs réalisent tous une greffe adipocytaire, mais en utilisant différentes techniques. Nous nous sommes également intéressés à cette technique et à ses multiples indications dès 1999 [163,180-183]. Ces dernières années, l'utilisation de la greffe d'adipocytes s'est élargie à d'autres domaines que la chirurgie crânio faciale. Elle a été utilisée pour traiter l'incontinence fécale [184], pour le rajeunissement des mains, la correction d'une atrophie de la première commissure de la main [185], la correction des déformations des membres inférieurs et des hanches [186-188] ou après chirurgie du rachis [189].



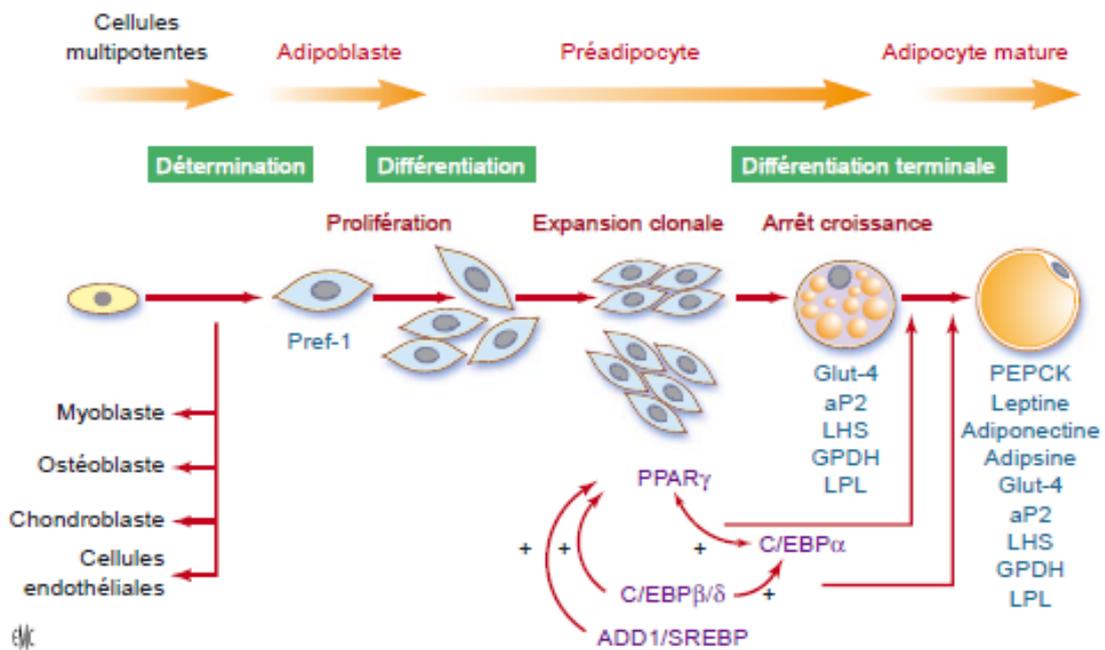
**Figure 11 [45] : Historique de l'utilisation des autogreffes graisseuse en chirurgie plastique**

## 2. Perspectives d'avenir :

La graisse est un tissu de comblement aux propriétés idéales : elle s'intègre naturellement dans les tissus, elle est autologue et elle est 100% biocompatible. Cependant, ce n'est pas la seule fonction des greffes graisseuse; la graisse est un tissu actif et dynamique composé de plusieurs types cellulaires différents, notamment des adipocytes, des fibroblastes, des cellules musculaires lisses, des cellules endothéliales et des cellules progénitrices adipogéniques appelées «préadipocytes» [9–11].

Les cellules souches dérivées du tissu adipeux (ASC) ont un potentiel de différenciation similaire à celui des autres cellules souches mésenchymateuses ainsi qu'un rendement plus élevé lors de l'isolement et un taux de prolifération plus élevé en culture par rapport aux cellules souches musculaires osseuses [10–14]. En raison de

ces propriétés et parce que ces cellules peuvent être facilement prélevées en grandes quantités avec une morbidité minimale au site donneur, les ASC se sont révélées particulièrement prometteuses pour les thérapies régénératives [12,15].



**Figure 12 [45] : Développement du tissu adipeux à partir d'une cellule souche mère.**

**LPL : lipoprotéine lipase ; LHS : lipase hormonosensible ; GPDH : glycérol phosphate deshydrogénase ; PEPCK : phosphoenolpyruvate carboxykinase.**

### **Apport des nouvelles innovations techniques :**

Dans le but d'améliorer les résultats obtenus par cette technique et de simplifier la procédure chirurgicale, de nombreux travaux ont été réalisés concernant chaque étape de la technique. La recherche de techniques innovantes concerne donc soit le prélèvement, soit la préparation et la purification, soit la réinjection.

Concernant le prélèvement, certains auteurs pensent que lorsqu'il s'agit d'une greffe de tissu adipeux à la face, les fragments de tissu adipeux prélevés doivent être de plus petite taille, donc ils proposent de prélever le tissu adipeux avec une canule dont le diamètre est inférieur à celui des canules de Coleman. Mais en revanche, étant donné que l'aspiration des lobules adipeux devient alors difficile, ils y associent un

débord à chaque orifice (comme une râpe) pour mieux arracher les lobules adipeux. Le vrai progrès dans le domaine du prélèvement concerne les prélèvements assistés (power-assisted [6], water-assisted, ultrasound-assisted, and laser-assisted liposuction) [6], ce qui permet de gagner du temps lorsqu'une grande quantité de tissu adipeux est nécessaire. La difficulté de ces techniques est de récupérer le tissu adipeux prélevé et de le transférer dans des seringues pour la centrifugation. Cela représente beaucoup de manipulation.

Beaucoup de travaux se sont concentrés sur l'étape de la purification, car cela permettrait de gagner du temps et éviterait des séries successives de centrifugation. L'idée est de purifier tout en prélevant soit par un filtre, soit par un piège à tissu adipeux nettoyant (Lipivage® [190], Aquavage®).

Concernant l'étape de la réinjection, la recherche porte sur le diamètre de la canule en utilisant soit les canules ultrafines, soit les pistolets injecteurs (ceci n'est pas nouveau dans son concept). La seule idée réellement nouvelle dans ce domaine concerne la préparation du site receveur (surtout en région thoracomammaire) par un procédé d'expansion tissulaire externe appelé Brava®. Selon l'auteur, le fait de mettre le site receveur sous pression négative pendant plusieurs semaines avant l'injection de tissu adipeux aurait pour effet d'expandre le tissu, d'augmenter la vascularisation locale et d'élargir la « matrice » receveuse que représentent les tissus receveurs. Mais aucune de ces nouveautés n'a fait la preuve de sa supériorité en termes de survie de tissu adipeux et des résultats obtenus. D'autres moyens de préparation de site receveur comme le microneedling et le traitement au laser fractionné doivent être évalués au long cours.

Certains auteurs font la promotion d'une machine permettant d'extraire les cellules souches en peropérateur et de les mélanger au tissu adipeux pour ainsi greffer du tissu adipeux enrichi en cellules souches [191]. Par exemple, pour injecter

100 ml de tissu adipeux enrichi, il faudrait prélever 200 ml de tissu adipeux pour extraire les cellules souches à partir de la moitié. Aucune étude n'a montré que 100 ml de tissu adipeux enrichi donnait plus de volume au final que 200 ml de tissu adipeux normal. Seul Gentile et al. ont comparé différentes méthodes manuelles et automatique afin de définir la meilleure méthode d'isoler les cellules stromales [192]. Et ils ont conclu à une supériorité des méthodes manuelles en termes de taux des cellules nucléées de la SVF.

### **Médecine régénérative**

Grâce à une meilleure connaissance du tissu adipeux et ses cellules souches, la recherche en ingénierie tissulaire a nettement progressé. Ceci représente l'avenir en matière de reproduction tissulaire in vitro à partir des préadipocytes [9].

C'est une ère nouvelle qui démarre. À partir de ces cellules multipotentes du tissu adipeux, toutes les lignées mésenchymateuses peuvent être recrées. Il s'agit là certainement de l'avenir de notre spécialité de chirurgie réparatrice où tous les tissus manquants pourront un jour être créés sur mesure au laboratoire puis transplantés au patient.

D'autres auteurs décrivent l'injection des cellules souches seules ou associées à une matrice tridimensionnelle telle que l'acide hyaluronique ou mélangé à une greffe de tissu adipeux pour en augmenter l'efficacité [193, 194].

Le lipofilling enrichi en ASC a théoriquement le potentiel de transformer le lipofilling d'une intervention relativement imprévisible à une intervention dans laquelle le taux de résorption, la qualité du tissu et la sécurité peuvent être prédits, et éventuellement supérieurs à l'implantation prothétique. Pourtant, de plus en plus de preuves suggèrent que les ASC jouent un rôle plus important pour le succès de la greffe de graisse, et dans certains cas, l'effet rajeunissant de la greffe de graisse sur la peau sus-jacente peut être plus important que la restauration du volume [195, 22, 196,

197] Ceci est démontré par l'émergence de la greffe microfat, nanofat et des micro-injections de la graisse qui s'infiltrer de façon intradermique, et qui visent à améliorer les rides et les cicatrices.[198–202]

L'ajout de PRP aux greffes de graisses humaines a également été prometteur, avec de multiples rapports sur l'amélioration du volume résiduel [203,204–207]. Cependant, les résultats restent loin du consensus, comme en témoigne un essai récent de Rigotti et ses collègues [208], qui n'ont rapporté aucun bénéfice de l'ajout de PRP aux greffes de graisse enrichies en ASC pour le rajeunissement du visage. En fait, le PRP a entraîné une augmentation de l'inflammation et des changements vasculaires indésirables.

Des stratégies alternatives telles que la mise en banque de tissu adipeux plus jeune lorsque l'activité biologique est à son plus grand potentiel ou avant la chimioradiothérapie sont devenues une option avec les techniques de cryoconservation [209, 210].

De nombreuses thérapies de cellules souches annoncées ont des allégations non validées. Comme pour les autres champs frontières, la commercialisation des allégations non validées reste un problème important en chirurgie esthétique. La publicité directe au consommateur peut mener à des idées thérapeutiques fausses et à des attentes irréalistes [211,212]. Un exemple frappant est le marketing trompeur des soi-disant liftings des cellules souches [213] et des augmentations mammaires des cellules souches. Beaucoup de ces procédures sont annoncées par des praticiens qui ne possèdent pas la formation esthétique formelle nécessaire pour assurer des soins sûrs aux patients [214]. De plus, beaucoup de ces groupes utilisent des dispositifs d'isolement et des techniques non approuvés par la FDA « Food and Drug Administration ». D'autres effectuent une greffe de graisse standard, mais ajoutent les termes « cellule souche » au nom de la procédure à des fins de marketing. En plus des

problèmes financiers et de sécurité, ces fausses allégations de marketing peuvent miner la crédibilité des essais cliniques légitimes sur les cellules souches auprès du public.

En 2011, un groupe de travail conjoint de « l'American Society for Aesthetic Plastic Surgery » et de « l'American Society of Plastic Surgeons » s'est réuni pour traiter des pratiques publicitaires trompeuses [214]. Après avoir examiné plus de 9000 articles, ils ont conclu que la commercialisation et la promotion des procédures de cellules souches en chirurgie esthétique n'était pas adéquatement soutenu par les preuves existantes. Jusqu'à ce que plus de preuves soient disponibles, les thérapies à base de cellules souches ne devraient être menées que dans le cadre d'études cliniques soumises à l'approbation du comité d'examen institutionnel et en conformité avec les réglementations de la « Food and Drug Administration ».

# CONCLUSION

Au cours des 10 dernières années, les progrès en médecine régénérative ont ouvert la porte à des nouvelles stratégies désignées à améliorer la survie des greffes graisseuses et leur potentiel régénératif, et le rôle des ASCs et PRP était bien mis en avant, et de plus en plus de preuves suggèrent que les ASC jouent un rôle plus important pour le succès de la greffe de graisse, et le rajeunissement de la peau, mais les essais cliniques et les études sont encore à leurs débuts et les résultats et les risques de ces techniques ne sont pas encore adéquatement étudiés et codifiés.

# RÉFÉRENCES

- [1] E. Billings Jr., J.W. May Jr., Historical review and present status of free fat graft auto transplantation in plastic and reconstructive surgery, *Plast. Reconstr.Surg.* 83 (1989) 368e381.
- [2] S.R. Coleman, Structural fat grafting, *Aesthet.Surg. J.* 18 (1998) 386e388.
- [3] S.R. Coleman, Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations, *Aesthet. Plast.Surg.* 19 (1995) 421e425.
- [4] B.W. Li, W.C. Liao, S.H. Wu, H. Ma, Cryopreservation of fat tissue and application in autologous fat graft: in vitro and in vivo study, *Aesthet. Plast.Surg.* 36 (2012) 714e722.
- [5] P. Gir, S.A. Brown, G. Oni, N. Kashefi, A. Mojallal, R.J. Rohrich, Fat grafting: evidence-based review on autologous fat harvesting, processing, reinjection, and storage, *Plast. Reconstr.Surg.* 130 (2012) 249e258.
- [6] D.T. Leong, D.W. Hutmacher, F.T. Chew, T.C. Lim, Viability and adipogenic potential of human adipose tissue processed cell population obtained from pump-assisted and syringe-assisted liposuction, *J. Dermatol. Sci.* 37 (2005) 169e176.
- [7] C. Tremolada, G. Palmieri, C. Ricordi, Adipocyte transplantation and stem cells: plastic surgery meets regenerative medicine, *Cell Transpl.* 19 (2010) 1217e1223.
- [8] G.A. Ferraro, F. De Francesco, V. Tirino, C. Cataldo, F. Rossano, G. Nicoletti, F. D'Andrea, Effects of a new centrifugation method on adipose cell viability for autologous fat grafting, *Aesthet. Plast.Surg.* 35 (2011) 341e348.
- [9] A.J. Katz, R. Llull, M.H. Hedrick, J.W. Futrell, Emerging approaches to the tissue engineering of fat, *Clin. Plast.Surg.* 26 (1999) 587e603.
- [10] E. Raposio, C. Guida, I. Baldelli, F. Benvenuto, M. Curto, L. Paleari, F. Filippi, R. Fiocca, G. Robello, P.L. Santi, Characterization and induction of human

- preadipocytes, *Toxicol. In Vitro* 21 (2007) 330e334.
- [11] E. Raposio, C. Guida, R. Coradeghini, C. Scanarotti, A. Parodi, I. Baldelli, R. Fiocca, P.L. Santi, In vitro polydeoxyribonucleotide effects on human preadipocytes, *Cell Prolif.* 41 (2008) 739e754.
- [12] E. Raposio, N. Bertozzi, S. Bonomini, G. Bernuzzi, A. Formentini, E. Grignaffini, M. Pio Grieco, Adipose-derived stem cells added to platelet-rich plasma for chronic skin ulcer therapy, *Wounds* 28 (2016) 126e131.
- [13] A. Higuci, C.W. Chuang, Q.D. Ling, S.C. Huang, L.M. Wang, H. Chen, Y. Chang, H.C. Wang, J.T. Bingh, Y. Chang, S.T. Hsu, Differentiation ability of adiposederived stem cells separated from adipose tissue by a membrane filtration method, *J. Memb. Sci.* 366 (2011) 286e294.
- [14] A.A. Salibian, A.D. Widgerow, M. Abrouk, G.R. Evans, Stem cells in plastic surgery: a review of current clinical and translational applications, *Arch. Plast. Surg.* 40 (2013) 666e675.
- [15] G. Caruana, N. Bertozzi, E. Boschi, M. Pio Grieco, E. Grignaffini, E. Raposio, Role of adipose-derived stem cells in chronic cutaneous wound healing, *Ann. Ital. Chir.* 86 (2015) 1e4.
- [16] Peer L.A. Loss of weight and volume in human fat graft, with postulation of a « cell survival theory. *Plast.Reconstr. Surg.* 1950;5:217.
- [17] Peer L.A. The neglected free fat graft.*Plast.Reconstr. Surg.* 1946;1956(18):233–250. [PubMed]
- [18] Report on autologous fat transplantation. ASPRS Ad-Hoc committee on new procedures.*Plast. Surg. Nurs.* September 30, 1987;1987(7):140–141. [PubMed]
- [19] Sadick NS, Hudgins LC. Fatty acid analysis of transplanted adipose tissue. *Arch Dermatol* 2001;137:723–30.
- [20] Von Heimburg D., Hemmrich K., Haydarlioglu S. Comparison of viable cell yield

from excised versus aspirated adipose tissue. *Cells Tissues Organs*. 2004;178:87. [PubMed]

- [21] Wolter T.P., Von Heimburg D., Stoffels I. Cryopreservation of mature human adipocytes: in vitro measurement of viability. *Ann. Plast. Surg.* 2005;55:408. [PubMed]
- [22] Coleman S.R. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast.Reconstr. Surg.* 2006;118:108S–120S. [PubMed]
- [23] Eto H., Kato H., Suga H. The fate of adipocytes after nonvascularized fat grafting: evidence of early death and replacement of adipocytes. *Plast.Reconstr. Surg.* 2012;129:1081–1092. [PubMed]
- [24] Kato H., Mineda K., Eto H. Degeneration, regeneration, and cicatrization after fat grafting: dynamic total tissue remodeling during the first 3 months. *Plast.Reconstr. Surg.* 2014;133:303e–313e. [PubMed]
- [25] Philips B.J., Grahovac T.L., Valentin J.E. Prevalence of endogenous CD34+ adipose stem cells predicts human fat graft retention in a xenograft model. *Plast.Reconstr. Surg.* 2013;132:845–858. [PubMed]
- [26] Garza R.M., Rennert R.C., Paik K.J. Studies in fat grafting: Part IV. Adipose-derived stromal cell gene expression in cell-assisted lipotransfer. *Plast.Reconstr. Surg.* 2015;135:1045–1055. [PubMed]
- [27] Cervelli V., Scioli M.G., Gentile P., Doldo E., Bonanno E., Spagnoli L.G., Orlandi A. Platelet-rich plasma greatly potentiates insulin-induced adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells through a serine/threonine kinase Akt-dependent mechanism and promotes clinical fat graft maintenance. *Stem Cells Transl. Med.* 2012;1:206–220. [PubMed]
- [28] Stillaert F., Findlay M., Palmer J. Host rather than graft origin of Matrigel-induced adipose tissue in the murine tissue-engineering chamber. *Tissue Eng.*

2007;13:2291–2300. [PubMed]

- [29] Stillaert F.B., Blondeel P., Hamdi M. Adipose tissue induction in vivo. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2006;585:403–412. [PubMed]
- [30] Salgado A.J., Reis R.L., Sousa N.J. Adipose tissue derived stem cells secretome: soluble factors and their roles in regenerative medicine. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2010;5:103–110. [PubMed]
- [31] Rapisio E., Bonomini S., Calderazzi F. Isolation of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for bone repair. *Orthop.Traumatol. Surg. Res.* 2016;102:909–912. [PubMed]
- [32] Simonacci F., Bertozzi N., Grieco M.P., Grignaffini E., Rapisio E. Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting. *Ann. Med. Surg.* 2017;20:49–60. [PMC free article] [PubMed]
- [33] Scanarotti C., Bassi A.M., Catalano M., Guida C., Coradeghini R., Falugi C., Aluigi M., Santi P., Rapisio E. Neurogenic-committed human pre-adipocytes express CYP1A isoforms. *Chem. Biol. Interact.* 2010;184:474–483. [PubMed]
- [34] Coradeghini R., Guida C., Scanarotti C., Sanguineti R., Bassi A.M., Parodi A., Santi P.L., Rapisio E. A comparative study of proliferation and hepatic differentiation of human adipose-derived stem cells. *Cells Tissues Organs.* 2010;191:466–477. [PubMed]
- [35] Aluigi M.G., Coradeghini R., Guida C., Scanarotti C., Bassi A.M., Falugi C., Santi P., Rapisio E. Pre-adipocytes commitment to neurogenesis 1: preliminary localisation of cholinergic molecules. *Cell Biol. Int.* 2009;33:594–601. [PubMed]
- [36] Yu NZ, Huang JZ, Zhang H, et al. A systemic review of autologous fat grafting survival rate and related severe complications. *Chin Med J (Engl)* 2015; 128: 1245–51.
- [37] Zielins ER, Brett EA, Longaker MT, Wan DC. Autologous fat grafting: the science

behind the surgery. *Aesthet Surg J* 2016; 36: 488–96.

- [38] Moitra J, Mason MM, Olive M, Krylov D, Gavrilova O, Marcus– Samuels B, et al. Life without white fat: a transgenic mouse. *Genes Dev* 1998;12:3168–74.
- [39] Haik J, Talisman R, Tamir J, Frand J, Gazit E, Schibi J, et al. Breast augmentation with fresh–frozen homologous fat grafts. *Aesthetic Plast Surg* 2001;25:292–8.
- [40] PatrickCW. Tissue engineering strategies for adipose tissue repair. *Anat Rec* 2001;1:263–7.
- [41] Carpaneda CA. Postliposuction histologic alterations of adipose tissue. *Aesthetic Plast Surg* 1996;20:207–12.
- [42] Yuksel E, Weinfeld AB, Cleek R, Wamsley S, Jensen J, Boutros S, et al. Increased free fat–graft survival with the long–term, local delivery of insulin, insulin–like growth factor–I, and basic fibroblast growth factor by PLGA/PEG microspheres. *Plast Reconstr Surg* 2000;105: 1712–8.
- [43] Kirkland, Hollenberg, Kindler. Effects of age and anatomic site on preadipocytes number in rat fat depots. *J Gerontol* 1994;49:B31.
- [44] Goehde SC, Kuehl H, Ladd ME. Magnetic resonance imaging of autologous fat grafting. *Eur Radiol* 2005;15:2423–7.
- [45] A. Mojallal, F. Boucher, P. Breton, F. Braye. Tissu adipeux et ses applications en chirurgie plastique. *EMC – Techniques chirurgicales – Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique* 2011:1–16 [Article 45–125].
- [46] Glovinski PV<sup>1</sup>, Herly M<sup>1</sup>, Müller FC<sup>1</sup>, Elberg JJ<sup>1</sup>, Kølle ST<sup>1</sup>, Fischer–Nielsen A<sup>1</sup>, Thomsen C<sup>1</sup>, Drzewiecki KT<sup>1</sup>. Avoiding a Systematic Error in Assessing Fat Graft Survival in the Breast with Repeated Magnetic Resonance Imaging. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Sep 8;4(9):e1023. eCollection 2016 Sep
- [47] Gejje S<sup>1</sup>, Singh AK<sup>2</sup>, Srivastava PK<sup>3</sup>, Goel M<sup>4</sup>, Kumar V<sup>5</sup>, Hongal A<sup>6</sup>.. Evaluation of Use of Adipose Cells in Various Procedures of Plastic Surgery and

its Volumetric Quantification using High Resolution Ultrasound. *J Clin Diagn Res.* 2017 Aug;11(8):PC17–PC21. doi:10.7860/JCDR/2017/25116.10497. Epub 2017 Aug 1

- [48] Rohrich RJ, Sorokin ES, Brown SA. In search of improved fat transfer viability: A quantitative analysis of the role of centrifugation and harvest site. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:391–395; discussion 396.
- [49]. Small K, Choi M, Petruolo O, Lee C, Karp N. Is there an ideal donor site of fat for secondary breast reconstruction? *AesthetSurg J.* 2014;34:545–550.
- [50] Moore JH Jr, Kolaczynski JW, Morales LM, et al. Viability of fat obtained by syringe suction lipectomy: Effects of local anesthesia with lidocaine. *Aesthetic Plast Surg.* 1995;19:335–339.
- [51] Smith P, Adams WP Jr, Lipschitz AH, et al. Autologous human fat grafting: Effect of harvesting and preparation techniques on adipocyte graft survival. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:1836–1844.
- [52] Shoshani O, Berger J, Fodor L, et al. The effect of lidocaine and adrenaline on the viability of injected adipose tissue: An experimental study in nude mice. *J Drugs Dermatol.* 2005;4:311–316.
- [53] Crawford JL, Hubbard BA, Colbert SH, Puckett CL. Fine tuning lipoaspirate viability for fat grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 126:1342–1348. [PubMed: 20885257]
- [54] Pu LL, Coleman SR, Cui X, Ferguson RE Jr, Vasconez HC. Autologous fat grafts harvested and refined by the Coleman technique: A comparative study. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 122:932–937. [PubMed: 18766062]
- [55] Smith P, Adams WP Jr, Lipschitz AH, et al. Autologous human fat grafting: Effect of harvesting and preparation techniques on adipocyte graft survival. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117:1836–1844. [PubMed: 16651956]

- [56] Keck M, Kober J, Riedl O, et al. Power assisted liposuction to obtain adipose-derived stem cells: Impact on viability and differentiation to adipocytes in comparison to manual aspiration. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014; 67:e1-e8. [PubMed: 24094617]
- [57] Lee JH, Kirkham JC, McCormack MC, Nicholls AM, Randolph MA, Austen WG. The effect of pressure and shear on autologous fat grafting. *Plast Reconstr Surg.* 2013; 131:1125-1136. [PubMed: 23385989]
- [58] Fisher C, Grahovac TL, Schafer ME, Shippert RD, Marra KG, Rubin JP. Comparison of harvest and processing techniques for fat grafting and adipose stem cell isolation. *Plast Reconstr Surg.* 2013; 132:351-361. [PubMed: 23584621]
- [59] Erdim M, Tezel E, Numanoglu A, Sav A. The effects of the size of liposuction cannula on adipocyte survival and the optimum temperature for fat graft storage: An experimental study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62:1210-1214. [PubMed: 18572007]
- [60] Kirkham JC, Lee JH, Medina MA, McCormack MC, Randolph MA, Austen WG. The impact of liposuction cannula size on adipocyte viability. *Ann Plast Surg.* 2012; 69:479-481. [PubMed: 22964677]
- [61] Alharbi Z, Opländer C, Almakadi S, Fritz A, Vogt M, Pallua N. Conventional vs. micro-fat harvesting: How fat harvesting technique affects tissue-engineering approaches using adipose tissue-derived stem/stromal cells. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013; 66:1271-1278. [PubMed: 23732072]
- [62] Nguyen PS, Desouches C, Gay AM, Hautier A, Magalon G. Development of micro-injection as an innovative autologous fat graft technique: The use of adipose tissue as dermal filler. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012; 65:1692-1699. [PubMed: 22749704]
- [63] Atashroo D, Raphel J, Chung MT, et al. Studies in fat grafting: Part II. Effects of

- injection mechanics on material properties of fat. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134:39–46.
- [64] Chung MT, Paik KJ, Atashroo DA, et al. Studies in fat grafting: Part I. Effects of injection technique on in vitro fat viability and in vivo volume retention. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134:29–38.
- [65] Matsumoto D, Shigeura T, Sato K, et al. Influences of preservation at various temperatures on liposuction aspirates. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120:1510–1517.
- [66] Khouri RK Jr<sup>1</sup>, Khouri RK. **Current Clinical Applications of Fat Grafting.** *Plast Reconstr Surg.* 2017 Sep;140(3):466e–486e. doi: 10.1097/PRS.00000000000003648.
- [67] D. Dasiou–Plakida, Fat injections for facial rejuvenation: 17 years experience in 1720 patients, *J. Cosmet. Dermatol.* 2 (2003) 119e125.
- [68] R.F. Mazzola, *Fat Injection: from Filling to Regeneration*, Quality Medical Publishing, St. Louis, MO, 2009, pp. 373e422.
- [69] P. Tonnard, A. Verpaele, G. Peeters, M. Hamdi, M. Cornelissen, H. Declercq, Nanofat grafting: basic research and clinical applications, *Plast. Reconstr. Surg.* 132 (2013) 1017e1026.
- [70] T.M. Gause, R.E. Kling, W.N. Sivak, K.G. Marra, J.P. Rubin, L.E. Kokai, Particle size in fat graft retention: a review on the impact of harvesting technique in lipofilling surgical outcomes, *Adipocyte* 3 (2014) 273e279.
- [71] Hivernaud V<sup>1</sup>, Lefourn B<sup>2</sup>, Robard M<sup>3</sup>, Guicheux J<sup>4</sup>, Weiss P<sup>4</sup>. Autologous fat grafting: A comparative study of four current commercial protocols. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017 Feb;70(2):248–256. doi: 10.1016/j.bjps.2016.11.022. Epub 2016 Dec 14.
- [72] Moseley TA, Zhu M, Hedrick MH. Adipose–derived stem and progenitor cells as

fillers in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118:121S-8S.

- [73] Matsumoto D, Sato K, Gonda K, et al. Cell-assisted lipotransfer: supportive use of human adiposederived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Eng* 2006;12:3375-82.
- [74] Toyserkani NM, Quaade ML, Sørensen JA. Cell-assisted lipotransfer: a systematic review of its efficacy. *Aesthetic Plast Surg* 2016.<http://dx.doi.org/10.1007/s00266-016-0613-1>
- [75] Koh KS, Oh TS, Kim H, et al. Clinical application of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in progressive hemifacial atrophy (Parry-Romberg disease) with microfat grafting techniques using 3-dimensional computed tomography and 3-dimensional camera. *Ann Plast Surg* 2012;69:331-7.
- [76] Kollé S-FT, Fischer-Nielsen A, Mathiasen AB, et al. 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(9898):1113-20.
- [77] Gentile P, Orlandi A, Scioli MG, et al. A comparative translational study: the combined use of enhanced stromal vascular fraction and platelet-rich plasma improves fat grafting maintenance in breast reconstruction. *Stem Cells Transl Med* 2012;1(4):341-51.
- [78] Li J, Gao J, Cha P, et al. Supplementing fat grafts with adipose stromal cells for cosmetic facial contouring. *Dermatol Surg* 2013;39(3 Pt 1):449-56.
- [79] Chang Q, Li J, Dong Z, et al. Quantitative volumetric analysis of progressive hemifacial atrophy corrected using stromal vascular fractionsupplemented autologous fat grafts. *Dermatol Surg* 2013;39(10):1465-73.

- [80] Gentile P, De Angelis B, Pasin M, et al. Adiposederived stromal vascular fraction cells and platelet-rich plasma: basic and clinical evaluation for cell-based therapies in patients with scars on the face. *J Craniofac Surg* 2014;25(1):267-72.
- [81] Peltoniemi HH, Salmi A, Miettinen S, et al. Stem cell enrichment does not warrant a higher graft survival in lipofilling of the breast: a prospective comparative study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66(11):1494-503.
- [82] Silva-Vergara C, Fontdevila J, Descarrega J, et al. Oncological outcomes of lipofilling breast reconstruction:195 consecutive cases and literature review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69(4):475-81.
- [83] Rietjens M, De Lorenzi F, Rossetto F, et al. Safety of fat grafting in secondary breast reconstruction after cancer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64(4): 477-84.
- [84] Ihrai T, Georgiou C, Machiavello J-C, et al. Autologous fat grafting and breast cancer recurrences: retrospective analysis of a series of 100 procedures in 64 patients. *J Plast Surg Hand Surg* 2013;47(4):273-5.
- [85] Petit JY, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Safety of lipofilling in patients with breast cancer. *Clin Plast Surg* 2015;42(3):339-44.
- [86] Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, et al. Lipofilling of the breast does not increase the risk of recurrence of breast cancer: a matched controlled study. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(2):385-93.
- [87] Magalon J, Bausset O, Serratrice N, Giraudo L, Aboudou H, Veran J, et al. Characterization and comparison of 5 platelet-rich plasma preparations in a single-donor model. *Arthroscopy*. mai 2014;30(5):629-38.
- [88] Liu B, Tan X-Y, Liu Y-P, Xu X-F, Li L, Xu H-Y, et al. The adjuvant use of stromal vascular fraction and platelet-rich fibrin for autologous adipose tissue

transplantation. *Tissue Eng Part C Methods*. janv 2013;19(1):1–14.

- [89] Pires Fraga MF, Nishio RT, Ishikawa RS, Perin LF, Helene A, Malheiros CA. Increased survival of free fat grafts with platelet-rich plasma in rabbits. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. déc 2010;63(12):e818–22.
- [90] Nakamura S, Ishihara M, Takikawa M, Murakami K, Kishimoto S, Nakamura S, et al. Platelet-rich plasma (PRP) promotes survival of fat-grafts in rats. *Ann Plast Surg*. Juill 2010;65(1):101–6.
- [91] Oh DS, Cheon YW, Jeon YR, Lew DH. Activated platelet-rich plasma improves fat graft survival in nude mice: a pilot study. *Dermatol Surg*. mai 2011;37(5):619–25.
- [92] Rodríguez-Flores J, Palomar-Gallego MA, Enguita-Valls AB, Rodríguez-Peralto JL, Torres J. Influence of platelet-rich plasma on the histologic characteristics of the autologous fat graft to the upper lip of rabbits. *Aesthetic Plast Surg*. août 2011;35(4):480–6.
- [93] Kim D-Y, Ji Y-H, Kim D-W, Dhong E-S, Yoon E-S. Effects of platelet-rich plasma, adipose-derived stem cells, and stromal vascular fraction on the survival of human Transplanted adipose tissue. *J Korean Med Sci*. nov 2014;29 Suppl 3:S193–200.
- [94] Cervelli V, Bocchini I, Di Pasquali C, De Angelis B, Cervelli G, Curcio CB, et al. P.R.L. platelet rich lipotransfert: our experience and current state of art in the combined use of fat and PRP. *Biomed Res Int*. 2013;2013:434191.
- [95] Gentile P, Orlandi A, Scioli MG, Di Pasquali C, Bocchini I, Curcio CB, et al. A comparative translational study: the combined use of enhanced stromal vascular fraction and platelet-rich plasma improves fat grafting maintenance in breast reconstruction. *Stem Cells Transl Med*. avr 2012;1(4):341–51.
- [96] Gentile P, Di Pasquali C, Bocchini I, Floris M, Eleonora T, Fiaschetti V, et al.

Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma. Surg Innov. Août 2013;20(4):370-6.

- [97] Cervelli V, Gentile P, Scioli MG, Grimaldi M, Casciani CU, Spagnoli LG, et al. Application of platelet-rich plasma in plastic surgery: clinical and in vitro evaluation. Tissue Eng Part C Methods. déc 2009;15(4):625-34.
- [98] Keyhan SO, Hemmat S, Badri AA, Abdesahzadeh A, Khiabani K. Use of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in combination with fat graft: which is more effective during facial liposuction? J Oral Maxillofac Surg. mars 2013;71(3):610-21.
- [99] Fontdevila J, Guisantes E, Martínez E, Prades E, Berenguer J. Double-blind clinical trial to compare autologous fat grafts versus autologous fat grafts with PDGF: no effect of PDGF. Plast Reconstr Surg. août 2014;134(2):219e - 230e.
- [100] Willemsen JCN, van der Lei B, Vermeulen KM, Stevens HPJD. The effects of platelet-rich plasma on recovery time and aesthetic outcome in facial rejuvenation: preliminary retrospective observations. Aesthetic Plast Surg. oct 2014;38(5):1057-63.
- [101] Willemsen JCN, Lindenblatt N, Stevens HPJD. Results and long-term patient satisfaction after gluteal augmentation with platelet-rich plasma-enriched autologous fat. Eur J Plast Surg. 2013;36:777-82.
- [102] Aust MC, Reimers K, Kaplan HM, et al. Percutaneous collagen induction-regeneration in place of cicatrization? J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011;64:97-107.
- [103] Sezgin B, Ozmen S, Bulam H, et al. Improving fat graft survival through preconditioning of the recipient site with microneedling. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2014;67:712-720.
- [104] Pietramaggiore G, Liu P, Scherer SS, et al. Tensile forces stimulate vascular

remodeling and epidermal cell proliferation in living skin. *Ann Surg.* 2007;246(5):896–902. doi:10.1097/SLA.0b013e3180caa47f.

- [105] Chin MS, Ogawa R, Lancerotto L, et al. In vivo acceleration of skin growth using a servo-controlled stretching device. *Tissue Eng Part C Methods.* 2010;16(3):397–405. doi:10.1089/ten.TEC.2009.0185.
- [106] Heit YI, Lancerotto L, Mesteri I, et al. External volume expansion increases subcutaneous thickness, cell proliferation, and vascular remodeling in a murine model. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(3):541–547. doi:10.1097/PRS.0b013e31825dc04d.
- [107] Lancerotto L, Chin MS, Freniere B, et al. Mechanisms of action of external volume expansion devices. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(3):569–578. doi:10.1097/PRS.0b013e31829ace30.
- [108] Chin MS, Lujan–Hernandez J, Babchenko O, et al. External Volume Expansion in Irradiated Tissue: Effects on the Recipient Site. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(5):799e–807e. doi:10.1097/PRS.0000000000002081.
- [109] Myung Y, Kwon H, Pak C, Lee H, Jeong JH, Heo CY. Radiographic evaluation of vessel count and density with quantitative magnetic resonance imaging during external breast expansion in Asian women: A prospective clinical trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(12):1588–1597. doi:10.1016/j.bjps.2016.09.019.
- [110] Lujan–Hernandez J, Lancerotto L, Nabzdyk C, et al. Induction of Adipogenesis by External Volume Expansion. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(1):122–131. doi:10.1097/PRS.0000000000001859.
- [111] Khouri RK, Schlenz I, Murphy BJ, Baker TJ. Nonsurgical breast enlargement using an external soft-tissue expansion system. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105(7):2500–12–4.

- [112] Khouri R, Del Vecchio D. Breast reconstruction and augmentation using pre-expansion and autologous fat transplantation. *Clin Plast Surg.* 2009;36(2):269–80, viii. doi:10.1016/j.cps.2008.11.009.
- [113] Khouri RK, Eisenmann-Klein M, Cardoso E, et al. Brava and autologous fat transfer is a safe and effective breast augmentation alternative: results of a 6-year, 81-patient, prospective multicenter study. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(5):1173–1187. doi:10.1097/PRS.0b013e31824a2db6.
- [114] Khouri RK, Khouri RK, Rigotti G, et al. Aesthetic applications of Brava-assisted megavolume fat grafting to the breasts: a 9-year, 476-patient, multicenter experience. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(4):796–807–9. doi:10.1097/PRS.0000000000000053.
- [115] Khouri RK, Rigotti G, Khouri RK, et al. Tissue-engineered breast reconstruction with Brava-assisted fat grafting: a 7-year, 488-patient, multicenter experience. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(3):643–658. doi:10.1097/PRS.0000000000001039.
- [116] Del Vecchio DA, Bucky LP. Breast augmentation using preexpansion and autologous fat transplantation: a clinical radiographic study. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(6):2441–2450. doi:10.1097/PRS.0b013e3182050a64.
- [117] Kim SE<sup>1</sup>, Lee JH, Kim TG, Kim YH, Chung KJ. Fat Graft Survival After Recipient Site Pretreatment With Fractional Carbon Dioxide Laser. *Ann Plast Surg.* 2017 Dec;79(6):552–557. doi: 10.1097/SAP.0000000000001218.
- [118] Stevens, Harry J and Joep C. N. Willemsen. “Biology and Fundamentals of Lipofilling: Current Standings on Graft Survival, Regenerative Potential and Safety.” (2013).
- [119] Laloze J, et al. Cell-assisted lipotransfer: Current concepts. *Ann Chir Plast Esthet* (2017), [http:// dx.doi.org/10.1016/j.anplas.2017.03.011](http://dx.doi.org/10.1016/j.anplas.2017.03.011)

- [120] B.S. Atiyeh, M. Costagliola, Cultured epithelial autograft (CEA) in burn treatment: three decades later, *Burns* 33 (2007) 405e413.
- [121] S.R. Coleman, Facial recontouring with lipostructure, *Clin.Plast.Surg.* 24 (1997) 347e367.
- [122] A.K. Gosain, M.H. Klein, P.V. Sudhakar, R.W. Prost, A volumetric analysis of soft-tissue changes in the aging midface using high-resolution MRI: implications for facial rejuvenation, *Plast. Reconstr.Surg.* 115 (2005) 1143e1152.
- [123] C. Le Louarn, Midface region: functional anatomy, ageing process, indications and concentric malar lift, *Ann. Chir. Plast.Esthet.*54 (2009) 411e420.
- [124] R.J. Rohrich, J.E. Pessa, The fat compartments of the face: anatomy and clinical implications for cosmetic surgery, *Plast. Reconstr.Surg.* 119 (2007) 2219e2227.
- [125] R.J. Rohrich, G.M. Arbique, C. Wong, S. Brown, J.E. Pessa, The anatomy of suborbicularis fat: implications for periorbital rejuvenation, *Plast. Reconstr. Surg.* 124 (2009) 946e951.
- [126] G.G. Massry, B. Azizzadeh, Periorbital fat grafting, *Facial Plast. Surg.* 29 (2013) 46e57.
- [127] J.M. Serra-Renom, J.M. Serra-Mestre, Periorbital rejuvenation to improve the negative vector with blepharoplasty and fat grafting in the malar area, *Ophthal.Plast.Reconstr.Surg.* 27 (2011) 442e446.
- [128] D.K. Moscatello, J. Schiavi, J.D. Marquart, N. Lawrence, Collagenase-assisted fat dissociation for autologous fat transfer, *DermatolSurg* 34 (2008) 1314e1321.
- [129] J.H. Piasecki, K.A. Gutowski, G.P. Lahvis, K.I. Moreno, An experimental model for improving fat graft viability and purity, *Plast. Reconstr.Surg.* 119 (2007) 1571e1583.
- [130] P. Tonnard, A. Verpaele, G. Peeters, M. Hamdi, M. Cornelissen, H. Declercq,

Nanofat grafting: basic research and clinical applications, *Plast. Reconstr.Surg. J.* 132 (2013) 1017e1026.

- [131] S. Youn, J.I. Shin, J.D. Kim, J.T. Kim, Y.H. Kim, Correction of infraorbital dark circles using collagenase–digested fat cell grafts, *Dermatol. Surg.* 39 (2013) 766e772.
- [132] J.M. Stuzin, Discussion: nanofat grafting: basic research and clinical applications, *Plast. Reconstr.Surg. J.* 132 (2013) 1027e1028.
- [133] Bui P, Lepage C. Benefits of volumetric to facial rejuvenation. Part 1: Fat grafting. *Ann Chir Plast Esthet.* 2017 Oct;62(5):532–549. doi: 10.1016/j.anplas.2017.07.004. Epub 2017 Sep 5. French
- [134] M.R. Roh, T.K. Kim, K.Y. Chung, Treatment of infraorbital dark circles by autologous fat transplantation: a pilot study, *Br. J. Dermatol.* 160 (2009) 1022e1025.
- [135] E. Boureaux, B. Chaput, S. Bannani, C. Herlin, A. De Runz, R. Carloni, B. Mortemousque, F. Mouriaux, E. Watier, N. Bertheuil, Eyelid fat grafting: indications, operative technique and complications; a systematic review, *J. Craniomaxillofac. Surg.* 44 (2016) 374e380.
- [136] D. Hoang, M.I. Orgel, D.A. Kulber, Hand rejuvenation: a comprehensive review of fat grafting, *J. Hand Surg. Am.* 41 (2016) 639e644.
- [137] B. Teimourian, M. Adham, Rejuvenation of the hand: fat injection combined with TCA peel, *Aesthet. Surg. J.* 20 (2000) 70e71.
- [138] R.D. Bains, H. Thorpe, S. Southern, Hand aging: patients' opinions, *Plast. Reconstr.Surg.* 117 (2005) 2212e2218.
- [139] R. Jakubietz, J.G. Grünert, D.F. Kloss, R. Meffert, K. Schmidt, M.G. Jakubietz, Aging and aesthetic ideal of the hand, *Hautarzt* 60 (2009) 220e225.

- [140] S.G. Fabi, M.P. Goldman, Hand rejuvenation: our experience, *Dermatol. Surg.* 38 (2012) 1112e1127.
- [141] M. Streker, T. Reuther, N. Krueger, M. Kerscher, Stabilized hyaluronic acidbased gel of non–animal origin for skin rejuvenation: face, hand, and décolletage, *J. Drugs Dermatol.* 12 (2013) 990e994.
- [142] F.S. Brandt, A. Cazzaniga, N. Strangman, J. Coleman, R. Axford–Gatley, Longterm effectiveness and safety of small gel particle hyaluronic acid for hand rejuvenation, *Dermatol. Surg.* 38 (2012) 1128e1135.
- [143] S.R. Coleman, Hand rejuvenation with structural fat grafting, *Plast.Reconstr.Surg.* 110 (2002) 1731e1744.
- [144] A. Redaelli, Cosmetic use of polylactic acid for hand rejuvenation: report on 27 patients, *J. Cosmet. Dermatol.* 5 (2006) 233e238.
- [145] Fabio Fantozzi. Hand rejuvenation with fat grafting: A 12–year single–surgeon experience. *Eur J Plast Surg.* 2017; 40(5): 457–464. Published online 2017 Jul 18. doi: 10.1007/s00238–017–1337–4
- [146] Zellner EG<sup>1</sup>, Pfaff MJ, Steinbacher DM. Fat grafting in primary cleft lip repair. Plast Reconstr Surg. 2015 May;135(5):1449–53. doi: 10.1097/PRS.0000000000001187.
- [147] Jones CM, Morrow BT, Albright WB, Long RE, Samson TD, Mackay DR. Structural Fat Grafting to Improve Reconstructive Outcomes in Secondary Cleft Lip Deformity. Cleft Palate Craniofac J. 2017 Jan;54(1):70–74. doi: 10.1597/15–197. Epub 2016 Jan 11.
- [148] Nigh E<sup>1</sup>, Rubio GA, Hillam J, Armstrong M, Debs L, Thaller SR. Autologous Fat Injection for Treatment of Velopharyngeal Insufficiency. J Craniofac Surg. 2017 Jul;28(5):1248–1254. doi: 10.1097/SCS.00000000000003702.

- [149] W.P. Kao, Y.N. Lin, T.Y. Lin, Y.H. Huang, C.K. Chou, H. Takahashi, T.Y. Shieh, K.P. Chang, S.S. Lee, C.S. Lai, S.D. Lin, T.M. Lin, Microautologous fat transplantation for primary augmentation rhinoplasty: long-term monitoring of 198 Asian patients, *Aesthet. Surg. J.* 36 (2016) 648e656.
- [150] Lin S<sup>1</sup>, Hsiao YC, Huang JJ, Chang CS, Chen PK, Chen JP, Lo LJ, Chen YR. Minimal Invasive Rhinoplasty: Fat Injection for Nasal Dorsum Contouring. *Ann Plast Surg.* 2017 Mar;78(3 Suppl 2):S117–S123. doi: 10.1097/SAP.0000000000001016.
- [151] Baptista C<sup>1</sup>, Bertrand B<sup>2</sup>, Philandrianos C<sup>3</sup>, Degardin N<sup>4</sup>, Casanova D<sup>5</sup>. Autologous fat grafting in children. *Ann Chir Plast Esthet.* 2016 Oct;61(5):732–739. doi: 10.1016/j.anplas.2016.04.008. Epub 2016 May 24.
- [152] Claro F, Figueiredo JCA, Zampar AG, Pinto-Neto AM. Applicability and safety of autologous fat for reconstruction of the breast. *Br J Surg* 2012;99(6):768–80.
- [153] Largo RD, Tchang LAH, Mele V, Scherberich A, Harder Y, Wettstein R, et al. Efficacy, safety and complications of autologous fat grafting to healthy breast tissue: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67(4):437–48.
- [154] Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, Kuerer HM, Smith B, Garvey P, et al. Lipofilling of the breast does not increase the risk of recurrence of breast cancer: a matched controlled study. *Plast Reconstr Surg* 2016;137(2):385–93.
- [155] Wazir U, El Hage Chehade H, Headon H, Oteifa M, Kasem A, Mokbel K. Oncological safety of lipofilling in patients with breast cancer: a meta-analysis and update on clinical practice. *Anticancer Res* 2016;36(9):4521–8.
- [156] Khouri RK, Rigotti G, Khouri RK, et al. Tissue-engineered breast reconstruction with Brava-assisted fat grafting: a 7-year, 488-patient, multicenter experience. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(3):643–658.

doi:10.1097/PRS.0000000000001039.

- [157] Rigotti G, Marchi A, Stringhini P, et al. Determining the oncological risk of autologous lipoaspirate grafting for post-mastectomy breast reconstruction. *Aesthetic Plast Surg.* 2010;34(4):475–480. doi:10.1007/s00266-010-9481-2.
- [158] Petit JY, Lohsiriwat V, Clough KB, et al. The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: a multicenter study—Milan-Paris-Lyon experience of 646 lipofilling procedures. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(2):341–346. doi:10.1097/PRS.0b013e31821e713c.
- [159]. Seth AK, Hirsch EM, Kim JYS, Fine NA. Long-term outcomes following fat grafting in prosthetic breast reconstruction: a comparative analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(5):984–990. doi:10.1097/PRS.0b013e318267d34d.
- [160] Brenelli F, Rietjens M, De Lorenzi F, et al. Oncological safety of autologous fat grafting after breast conservative treatment: a prospective evaluation. *Breast J.* 20(2):159–165. doi:10.1111/tbj.12225.
- [161] Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, et al. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(2):385–393. doi:10.1097/01.prs.0000475741.32563.50.
- [162] Silva-Vergara C, Fontdevila J, Descarrega J, Burdio F, Yoon T-S, Grande L. Oncological outcomes of lipofilling breast reconstruction: 195 consecutive cases and literature review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(4):475–481. doi:10.1016/j.bjps.2015.12.029.
- [163] Rubin JP, Coon D, Zuley M, et al. Mammographic changes after fat transfer to the breast compared with changes after breast reduction: a blinded study. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(5):1029–1038. doi:10.1097/PRS.0b013e31824a2a8e.

- [164] Van der Meulen J. Considérations générales sur les greffes graisseuses et séro-graisseuses épiploïques et leurs principales applications. [thèse médecine], Paris, 1919.
- [165] Neuber GA. Fett Transplantation. Verh Dtsch Ges Chir 1893;22:66.
- [166] Lexer E. Freie Fett Transplantation. Dtsch Med Wochenschr 1910;36: 640.
- [167] Brunning P. Contribution à l'étude des greffes adipeuses. Bull Mem Acad R Med Belg 1919;28:440.
- [168] Sawhney CP, Banerjee TN, Chakravarti RN. Behaviour of dermal fat transplants. Br J Plast Surg 1969;22:169–76.
- [169] Czerny V. Plastischer Ersatz der Brustdrüse durch ein lipom. Zentralb Chir 1895;27:72.
- [170] Bames HO. Augmentation mammoplasty by lipo-transplant. Plast Reconstr Surg 1953;11:404–9.
- [171] Scrocher F. Fettgewebsverpflanzung bei zu kleiner Brust. München Med Wochenschr 1957;99:489–93.
- [172] Fournier PF. Liposculpture: the syringe technique. Paris: Arnette Blackwell; 1991 (412 p).
- [173] Bircoll M. Cosmetic breast augmentation utilizing autologous fat and liposuction techniques. Plast Reconstr Surg 1987;79:267–72.
- [174] Hang-Fu L, Marmolya G, Feiglin DH. Liposuction fat-fillant implant for breast augmentation and reconstruction. Aesthetic Plast Surg 1995; 19:427–30.
- [175] Ellenbogen R. Free autogenous pearl fat grafts in the face—a preliminary report of a rediscovered technique. Ann Plast Surg 1986; 16:179–85.
- [176] Toledo LS. Syringe liposculpture: a two-year experience. Aesthetic Plast Surg 1991;15:321–8.
- [177] Ellenbogen R. Fat transfer: current use in practice. Clin Plast Surg

2000;**27**:545–51.

- [278] Guerrerosantos J. Long-term outcome of autologous fat transplantation in aesthetic facial recontouring: sixteen years of experience with 1936 cases. *Clin Plast Surg* 2000;**27**:515–9.
- [179] Teimourian B. Repair of soft-tissue contour deficit by means of semiliquid fat graft. *Plast Reconstr Surg* 1986;**78**:123–9.
- [180] Veber M, Mojallal A. Calf augmentation with autologous tissue injection. *Plast Reconstr Surg* 2010;**125**:423–30.
- [181] Mojallal A, Veber M, Shipkov C, Ghetu N, Foyatier JL, Braye F. Analysis of a series of autologous fat tissue transfer for lower limb atrophies. *Ann Plast Surg* 2008;**61**:537–42.
- [182] Sinna R, Delay E, Garson S, Mojallal A. Scientific bases of fat transfer. Critical review of the literature. *Ann Chir Plast Esthet* 2006;**51**:223–5.
- [183] Foyatier JL, Mojallal A, Voulliaume D, Comparin JP. Clinical evaluation of structural fat tissue graft (Lipostructure) in volumetric facial restoration with face-lift. About 100 cases. *Ann Chir Plast Esthet* 2004;**49**:437–42.
- [184] Bernardi C, Favetta U, Pescatori M. Autologous fat injection for treatment of fecal incontinence: manometric and echographic assessment. *Plast Reconstr Surg* 1998;**102**:1626–32.
- [185] Aboudib Junior JH, de Castro CC, Gradel J. Hand rejuvenescence by fat filling. *Ann Plast Surg* 1992;**28**:559–66.
- [186] Pereira LH, Radwanski HN. Fat grafting of the buttocks and lower limbs. *Aesthetic Plast Surg* 1996;**20**:409–14.
- [187] Stamos M, Xepoulias P. Fat transplantation for soft tissue augmentation in the lower limbs. *Aesthetic Plast Surg* 2001;**25**:256–9.
- [188] Lewis CM. Correction of deep gluteal depression by autologous fat

grafting. *Aesthetic Plast Surg* 1992;16:247–52.

- [189] Langenskiold A, Valle M. Epidurally placed free fat grafts visualized by CT scanning 15–18 years after discectomy. *Spine* 1985;10:97–100.
- [190] Ferguson R, Xiangdong C, Fink B, Vasconez H, Pu L. The viability of autologous fat grafts harvested with the Lipivage system: a comparative study. *Ann Plast Surg* 2008;60:594–9.
- [191] Yoshimura K, Sato K, Aoi N, Kurita M, Inoue K, Suga H, et al. Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatol Surg* 2008;34:1178–85.
- [192] Gentile P, Scioli MG, Orlandi A, Cervelli V. Breast reconstruction with enhanced stromal vascular fraction fat grafting: what is the best method? *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2015;3(6):e406.
- [193] Stillaert FB, Di Bartolo C, Hunt JA, Rhodes NP, Tognana E, Monstrey S, et al. Human clinical experience with adipose precursor cells seeded on hyaluronic acid-based spongy scaffolds. *Biomaterials* 2008;29:3953–8.
- [194] Yoshimura K, Sato K, Aoi N, Kurita M, Inoue K, Suga H, et al. Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatol Surg* 2008;34:1178–85.
- [195]. Coleman SR. Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin Plast Surg* 2001;28(1):111–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248861>. Accessed November 12, 2014.
- [196] Mojallal A, Lequeux C, Shipkov C, et al. Improvement of skin quality after fat grafting: clinical observation and an animal study. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:765–74.
- [197] Charles-de-Sa´ L, Gontijo-de-Amorim NF, Maeda Takiya C, et al. Antiaging

treatment of the facial skin by fat graft and adipose-derived stem cells. *Plast Reconstr Surg* 2015;135(4):999–1009.

- [198] Nguyen PSA, 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(12):1692–9.
- [199] Dasiou-Plakida D. Fat injections for facial rejuvenation: 17 years experience in 1720 patients. *J Cosmet Dermatol* 2003;2(3–4):119–25.
- [200] Trepsat F. Midface reshaping with micro-fat grafting. *Ann Chir Plast Esthet* 2009;54(5):435–43
- [201] Lindenblatt N, van Hulle A, Verpaele AM, et al. The role of microfat grafting in facial contouring. *Aesthet Surg J* 2015;35(7):763–71.
- [202] Zeltzer AA, Tonnard PL, Verpaele AM. Sharp-needle intradermal fat grafting (SNIF). *Aesthet Surg J* 2012; 32(5):554–61.
- [203] Gentile P, Orlandi A, Scioli MG, et al. A comparative translational study: the combined use of enhanced stromal vascular fraction and platelet-rich plasma improves fat grafting maintenance in breast reconstruction. *Stem Cells Transl Med* 2012;1(4):341–51.
- [204] Serra-Mestre JM, Serra-Renom JM, Martinez L, et al. Platelet-rich plasma mixed-fat grafting: a reasonable pro-survival strategy for fat grafts? *Aesthetic Plast Surg* 2014;38(5):1041–9.
- [205] Gentile P, Di Pasquali C, Bocchini I, et al. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma. *Surg Innov* 2013;20(4):370–6.
- [206] Modarressi A. Platelet rich plasma (PRP) improves fat grafting outcomes. *World J Plast Surg* 2013; 2(1):6–13.. Accessed September 14, 2015.
- [207] Keyhan SO, Hemmat S, Badri AA, et al. Use of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in combination with fat graft: which is more effective during facial

lipostucture? J Oral Maxillofac Surg 2013;71(3):610–21.

- [208] Rigotti G, Charles-de-Sa´ L, Gontijo-de-Amorim NF, et al. Expanded stem cells, stromal-vascular fraction, and platelet-rich plasma enriched fat: comparing results of different facial rejuvenation approaches in a clinical trial. *Aesthet Surg J* 2016;36(3):261–70.
- [209] Pu LL, Coleman SR, Cui X, Ferguson RE, Jr, Vasconez HC. Cryopreservation of autologous fat grafts harvested with the Coleman technique. *Ann Plast Surg*. 2010;64:333–7. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181b022cb. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
- [210] Choudhery MS, Badowski M, Muise A, Pierce J, Harris DT. Cryopreservation of whole adipose tissue for future use in regenerative medicine. *J Surg Res*. 2014;187:24–35. doi: 10.1016/j.jss.2013.09.027. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
- [211] Lau D, Ogbogu U, Taylor B, et al. Stem cell Clinics online: the direct-to-consumer portrayal of stem cell medicine. *Cell Stem Cell* 2008;3(6):591–4.
- [212] Cho MK, Magnus D. Therapeutic misconception and stem cell research. *Nat Rep Stem Cells* 2007. <http://dx.doi.org/10.1038/stemcells.2007.88>.
- [213] Face lift products. Available at: <http://www.faceliftproducts.org/category/face-lift-without-surgery/stem-cell-face-lift-face-lift-without-surgery/>. Accessed February 19, 2016.
- [214] Statement P. ASAPS/ASPS position statement on stem cells and fat grafting. *Aesthet Surg J* 2011;31(6):716–7.
- [215] Nayar HS, Caplan AL, Eaves FF, et al. The ethics of stem cell-based aesthetic surgery: attitudes and perceptions of the plastic surgery community. *Aesthet Surg J* 2014;34(6):926–31.