Cas clinique détaillé d'une patiente incluse dans l'essai CELLCORDES - Fraction vasculaire stromale d'origine adipeuse et cordes vocales cicatricielles

Cet article a été publié dans la revue Stem Cell Research and Therapy.

Sa référence bibliographique est la suivante : Mattei A, Magalon J, Bertrand B, Grimaud F, Revis J, Velier M et al. Autologous adipose-derived stromal vascular fraction and scarred vocal folds: first clinical case report. Stem Cell Res Ther. 2018 Jul 27;9(1):202. doi: 10.1186/s13287-018-0842-0.

A. Auteurs et affiliations

Alexia Mattei [1,2,*], Jérémy Magalon[3,4], Baptiste Bertrand[5], Fanny Grimaud[4], Joana Revis[2,6], Mélanie Velier[1,4], Julie Veran[4], Patrick Dessi[2,7], Florence Sabatier[3,4], Antoine Giovanni[2,6]

[1] Aix Marseille Univ, 13000 Marseille, France

[2] Service d'Oto-Rhino-Laryngologie et Chirurgie Cervico-Faciale, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, CHU La Conception, 13385 Cedex, Marseille, France

[3] Aix Marseille Univ, VRCM INSERM UMR 1076, Faculté de Pharmacie de Marseille, 27, Boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille Cedex 5, France

[4] Laboratoire de Culture et Thérapie Cellulaire, INSERM CBT-1409, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, CHU La Conception, 13385 Cedex Marseille, France

[5] Service de Chirurgie Plastique et Reconstructrice, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, CHU La Conception, 13385 Cedex, Marseille, France

[6] Aix Marseille Univ, CNRS, Laboratoire Parole et Langage, 5 Avenue Pasteur, 13100 Aix-en-Provence, France

[7] Aix-Marseille Univ, Anthropologie ADES UMR 7268 AMU EFS CNRS, 13385 Cedex, Marseille, France

B. Résumé

Les patients présentant des cordes vocales cicatricielles (de manière congénitale ou après phonochirurgie) sont actuellement difficiles à traiter et présentent une dysphonie souvent invalidante au quotidien. Plusieurs thérapies sont disponibles sur le marché, mais leurs résultats sont souvent décevants. La Fraction Vasculaire Stromale (FVS) autologue d'origine adipeuse est reconnue comme une source facilement accessible de cellules aux propriétés angiogéniques, anti-inflammatoires, immunomodulatrices et régénératrices. Nous présentons ici le cas d'une femme âgée de 43 ans qui souffrait d'une dysphonie sévère en lien avec des cordes vocales cicatricielles après phonochirurgie, résistante aux traitements médicaux et chirurgicaux conventionnels. Elle a reçu une administration locale de FVS autologue. Le protocole comprenait, le même jour, une extraction du tissu adipeux, la préparation de la FVS puis l'injection locale de FVS (0,45 ml dans chaque corde vocale, pour un total de 12,2 millions de cellules viables de FVS). Aucun effet indésirable grave n'a été décrit. Un an après l'injection, l'aspect laryngoscopique et la majorité des paramètres vocaux s'étaient améliorés, en particulier le Voice Handicap Index qui avait diminué de 75 à 9. L'analyse perceptive retrouvait une voix moins éraillée et plus stable, non soufflée. Le cas de cette patiente souligne le potentiel thérapeutique de la FVS pour de telles applications (enregistrement de l'essai sur ClinicalTrials.gov NCT02622464 le 4 décembre 2015).

C. Mots clés

Fraction vasculaire stromale, tissu adipeux, thérapie cellulaire, corde vocal, fibrose, cicatrice, dysphonie.

D. Liste des abréviations

ADSC : Adipose-Derived Stem Cells
CNV : Cellules Nuclées Viables
CV: Corde(s) Vocale(s)
DAB : Débit d'Air Buccal
FVS : Fraction Vasculaire Stromale

GMP: Good Manufacturing Practices
PSG : Pression Sous-Glottique estimée
TMP : Temps Maximum de Phonation
VHI : Voice Handicap Index

E. Introduction

La microstructure des cordes vocales (CV) [1, 2] est complexe, en particulier du fait de son organisation feuilletée. La proportion et l'organisation des différents composants de la matrice extracellulaire déterminent les propriétés mécaniques des CV. Après une microchirurgie laryngée, une cicatrice des CV est parfois observée en raison de la disparition partielle de la lamina propria, avec sa couche superficielle et / ou intermédiaire remplacée(s) par du tissu fibreux, empêchant le découplage mécanique de l'épithélium et du muscle et induisant ainsi un trouble de la vibration [1]. Des cordes vocales cicatricielles peuvent également être retrouvées de manière congénitale, sans étiologie iatrogène (sulcus vocalis par exemple).

Les CV cicatricielles peuvent entraîner, en fonction de la gravité et de l'étendue de la cicatrice, une variété de symptômes tels qu'un enrouement, une voix soufflée, un effort vocal accru pour parler, une fatigue vocale. L'incapacité de produire une phonation normale cause à la fois un handicap physique et psychologique, en particulier pour les professionnels de la communication. Plusieurs thérapies sont actuellement disponibles mais celles-ci sont souvent décevantes car la grande complexité de la microstructure des CV empêche le développement de traitements efficaces. Ainsi, l'identification de stratégies thérapeutiques innovantes capables d'améliorer les propriétés mécaniques vibratoires des CV cicatricielles reste un défi clinique important.

La fraction vasculaire stromale (FVS) autologue d'origine adipeuse est reconnue comme une source facilement accessible de cellules présentant des propriétés angiogéniques, anti-inflammatoires, immunomodulatrices et régénératives [3]. De récentes études cliniques et précliniques soutiennent également le potentiel antifibrotique de la FVS, principalement attribué à la sous-population des cellules souches / stromales mésenchymateuses. Bien que les thérapies basées sur l'utilisation de FVS soient pour le moment totalement inexplorées dans le domaine de la laryngologie, l'injection locale de FVS pourrait être bénéfique dans le traitement

des CV cicatricielles. Nous avons obtenu l'approbation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et d'un comité d'éthique français (CPP Sud Méditerranée V) pour utiliser de la FVS chez huit patients présentant des CV cicatricielles réfractaires aux traitements médicaux et chirurgicaux conventionnels (NCT02622464). Nous présentons ici le cas de la première patiente ayant achevé son suivi de 12 mois.

F. Matériels et méthodes

1) Patiente

Une femme de 43 ans a été incluse dans l'essai clinique prospectif de phase I CELLCORDES après avoir donné son consentement éclairé écrit (numéro EudraCT 2015-000238-31, enregistrement sur clinicaltrials.gov NCT02622464).

Ses antécédents médicaux incluaient une thyroïdectomie pour goitre et une hystérectomie pour endométriose. Elle présentait une dysphonie sévère liée à des CV cicatricielles dans les suites d'une phonochirurgie. Cinq ans auparavant, elle avait subi deux chirurgies du larynx : i) une laryngoscopie en suspension pour résection d'un œdème de Reinke, dans laquelle une lésion ventriculaire droite avait été découverte et biopsiée ; ii) une cervicotomie avec thyrotomie latérale pour la résection de cette lésion dont l'histologie définitive était en faveur d'un chondrome. Un an plus tard, la patiente a subi une autre laryngoscopie en suspension pour une exérèse de granulome au tiers antérieur de la CV gauche. Les pathologies laryngées traitées n'ont pas récidivé mais la persistance d'une dysphonie marquée quatre ans après la dernière intervention chirurgicale (malgré une rééducation orthophonique régulière) a justifié une nouvelle consultation. La patiente répondait aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai clinique (listés dans le Tableau 1) et était donc éligible pour recevoir une injection locale de FVS autologue.

En vidéolaryngostroboscopie, un aspect cicatriciel des CV était observé avec en particulier une absence de vibration de leur tiers moyen. Le bilan vocal a permis d'objectiver cette dysphonie (Tableau 2), l'orthophoniste signalant une voix éraillée, instable et légèrement soufflée, avec une incapacité à atteindre des notes aigues. Des enregistrements vidéo et audio disponibles en données supplémentaires montrent cela plus en détail [voir données supplémentaires 1, 2 et 3].

Tableau 1: Critères d'inclusion et non inclusion pour l'essai clinique CELLCORDES.

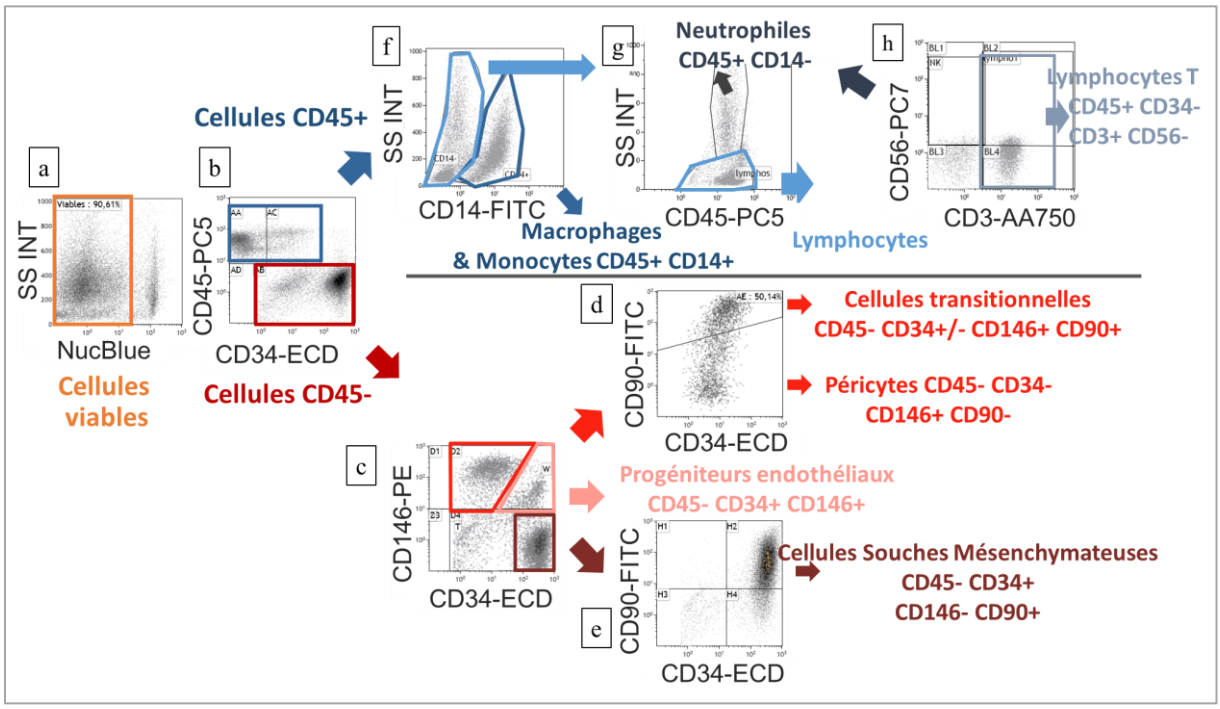
<table>
<tr><th colspan="2">Critères d'inclusion</th></tr>
<tr><td colspan="2">- Affiliation à la sécurité sociale
- Signature du formulaire de consentement éclairé
- Difficultés vocales ressenties comme handicapantes (VHI > 60/120)
- Présence de lésions cicatricielles des cordes vocales causées soit par la chirurgie initiale soit par une pathologie congénitale de type sulcus
- Aspect cicatriciel du tiers moyen des cordes vocales en stroboscopie
- Délai d'au moins 1 an par rapport à la chirurgie initiale le cas échéant
- Patients âgés de 18 à 65 ans
- Bon état général, selon l'anamnèse et l'examen clinique
- Test de grossesse négatif et méthode de contraception fiable pour les femmes en âge de procréer</td></tr>
<tr><th colspan="2">Critères de non-inclusion</th></tr>
<tr><td>Spécifiques</td><td>Non spécifiques</td></tr>
<tr><td>- Refus de la rééducation orthophonique
- Patients opérés d'une lésion maligne ou à potentiel malin (dysplasie sévère) de la corde vocale cicatricielle
- Contre-indication à l'anesthésie
- Patients sous anti-coagulants
- Patients présentant des troubles de la coagulation (TP <65%, TCK > 1,2)
- Pathologies infectieuses actives
- Sérologies positives parmi VIH, VHC, VHB, HTLV I et II, syphilis
- Patients nécessitant une antibioprophylaxie per opératoire</td><td>- Prise d'un médicament expérimental dans les 3 mois
- Refus ou incapacité de respecter les procédures de l'étude
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Personnes majeures protégées par la loi (sous tutelle ou curatelle)
- Personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social
- Mineurs
- Personnes non bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale
- Personnes privées de liberté ou détenues
- Personnes en situation d'urgence</td></tr>
</table>

2) Protocole chirurgical

Le protocole nécessitait deux interventions chirurgicales consécutives le même jour. La première intervention consistait en une lipoaspiration abdominale pour la fabrication de la FVS, sous anesthésie locale avec sédation. Le prélèvement de tissu adipeux a été réalisé avec une seringue de 10 ml en circuit fermé à l'aide d'une canule Khouri de 3 mm et d'un sac de prélèvement de 500 ml. 340 ml de tissu adipeux ont été recueillis, transportés vers notre unité de thérapie cellulaire agréée et transférés dans le système Celution 800/CRS (Cytori therapeuthics Inc, San Diego, Californie, États-Unis). Le tissu adipeux prélevé a été lavé et digéré de manière enzymatique en utilisant des réactifs de qualité GMP (Good Manufacturing Practices). Les cellules ont été concentrées, lavées, récupérées de manière aseptique et remises en suspension dans 5 ml de solution de Ringer Lactate. Un millilitre a été prélevé pour injection

et les cellules restantes ont été utilisées pour des tests de stérilité et caractérisation biologique, puis congelées dans une biobanque à des fins de recherche. Le compte du total des cellules nucléées viables et la viabilité cellulaire ont été déterminées en utilisant l'appareil Nucleocounter NC100 (ChemoMetec, Danemark). Les sous-populations cellulaires au sein de la FVS ont été identifiées par une analyse en cytométrie de flux (appareil Beckman Navios) à l'aide d'un panel de marqueurs de surface cellulaire, en accord avec les recommandations de l'International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) et de l'International Society for Cellular Therapy (ISCT) [4] incluant NucBlue comme marqueur de viabilité et des anticorps conjugués à un fluorochrome (CD14-FITC, CD90-FITC, CD146-PE, CD34-ECD, CD45-PC5, CD56-PC7, CD3-APC-A750) ou leur contrôle isotypique pour déterminer la fluorescence non spécifique (Figure 1).

Figure 1. Analyse en cytométrie de flux des sous-populations cellulaires de la FVS : stratégie de classification des cellules CD45+ (hématopoïétique) et CD45- (régénératives). (a) Sélection des cellules viables sur la base de l'expression négative de NucBlue et de la dispersion selon la taille ; (b) Les cellules viables sont divisées en cellules CD45+ (hématopoïétiques) et CD45- (régénératives) ; (c) Parmi les cellules régénératives, trois sous-populations sont identifiées sur la base de l'expression de CD146 et CD34 : CD146 élevé / CD34 élevé sont des cellules endothéliales, CD146 - / CD34 élevé sont des cellules stromales, CD146 élevé / CD34 moyen rassemblent des péricytes et des cellules transitionnelles ; (d) Les péricytes et les cellules transitionnelles sont divisés en fonction de l'expression de CD90 (+ pour les cellules transitionnelles et - pour les péricytes) ; (e) Confirmation de l'identification des cellules stromales sur la base de l'expression de CD90 (+ pour les cellules stromales) ; (f) Parmi les cellules hématopoïétiques, les macrophages sont identifiés sur la base de l'expression de CD14 et de la dispersion en fonction de la taille ; (g) Parmi les cellules CD14 - / CD45 +, les granulocytes et les lymphocytes sont séparés en fonction de la dispersion selon la taille ; (h) L'expression de CD56 et CD3 permet la caractérisation des sous-populations de lymphocytes NK et T.



La seconde intervention consistait en l'injection de FVS sous anesthésie générale. La suspension de FVS était injectée à l'aide d'une aiguille de 14G dans le tiers moyen des deux CV cicatricielles (0,45 ml par CV).

La patiente a pu retourner à son domicile le lendemain avec un traitement antibiotique à base d'amoxicilline et une analgésie par paracétamol. Une rééducation orthophonique péri-opératoire était prescrite.

3) Evaluation

Le critère d'évaluation principal était la sécurité de l'injection évaluée par le relevé des événements indésirables survenus à 7 jours, 1, 6 et 12 mois. Les critères d'évaluation secondaires concernaient l'efficacité, définie comme une amélioration du bilan vocal, de l'auto-évaluation et/ou de l'aspect en vidéolaryngostroboscopie à 1, 6 et 12 mois.

La vidéolaryngostroboscopie permet d'évaluer la fermeture glottique, l'onde muqueuse, sa régularité et sa symétrie. L'auto-évaluation était réalisée à l'aide du Voice Handicap Index (VHI), un score faible indiquant une voix ressentie comme de bonne qualité. Une différence de 18 points ou plus dans le score total du VHI est nécessaire pour être cliniquement pertinente [5]. La sévérité de la dysphonie était quantifiée avec l'échelle GRB simplifiée dérivée de l'échelle GRBAS proposée par Hirano [6] (G pour global, R pour raucité, B pour« breathiness » soit « soufflée » en français). Le jitter fait référence à une perturbation à court terme (cycle à cycle) de la fréquence fondamentale de la voix (le plus bas le meilleur). Le rapport signal sur bruit quantifie la partie apériodique du signal vocal (plus le signal est haut, meilleur il est). Le temps maximum de phonation (TMP) et le débit d'air buccal (DAB) quantifient la fuite d'air glottique : si la fuite est importante, le TMP est court et le DAB élevé. La pression sous-glottique estimée (PSG) au seuil phonatoire est la pression sous-glottique minimale nécessaire pour déclencher et maintenir la vibration des CV [7].

G. Résultats

Les caractéristiques de la FVS sont résumées dans le Tableau 3.

Table 2 : Bilan vocal avant et 12 mois après injection de FVS autologue d'origine adipeuse.

		Bilan vocal pré-opératoire	Bilan vocal à 12 mois
Auto-évaluation	VHI 30 (/ 120)	75	9
Analyse perceptive	Echelle GRB d'Hirano	G2R2B0	G1R1B0
Analyse acoustique	Fréquence fondamentale (hertz)	180	203
	Etendue vocale (hertz)	381	921
	Jitter (%)	4.6	0.2
	Rapport signal sur bruit (décibel)	9.5	17.7
Analyse aérodynamique	TMP (second)	13.2	7.8
	Débit d'air buccal (cm^3/second)	203	198
	PSG (hectopascal)	7.9	7.3

VHI : Voice Handicap Index ; TMP : Temps Maximum de Phonation ; PSG : Pression Sous-Glottique estimée au seuil phonatoire

Tableau 3 : Caractéristiques de la FVS d'origine adipeuse.

Volume de tissu adipeux prélevé (ml)	340
Volume de FVS injectée (ml)	2 x 0.45
Nombre de CNV obtenues, avant contrôle qualité (millions)	135
Taux de récupération (CNV / ml de tissu adipeux)	397 000
Nombre de CNV injectées, après contrôle qualité (millions)	12.2
Viabilité (%)	86
Leucocytes (%)	35
Macrophages / Monocytes (%)	17.6
Lymphocytes (%) *Dont Lympocytes T (%)*	12.8 9.8
Neutrophiles (%)	4.6
Cellules transitionnelles (%)	3.8
Progéniteurs endothéliaux (%)	2.7
Péricytes (%)	3.8
Cellules Souches Mésenchymateuses = Adipose-Derived Stem Cells (%)	54,7

FVS : Fraction Vasculaire Stromale ; CNV : Cellules Nuclées Viables

Les seuls événements indésirables rapportés ont été l'existence d'hématomes dans les zones de liposuccion (résorption en 3 semaines) et de douleurs mandibulaires pendant 1 semaine (liées à l'installation requise pour la laryngoscopie). Aucun événement indésirable grave lié à l'administration du produit cellulaire n'a été signalé. En ce qui concerne l'efficacité, le Tableau 2 indique les résultats de l'évaluation finale à 12 mois (des enregistrements audio et vidéo en données supplémentaires les montrent de manière plus détaillée [voir données

supplémentaires 4, 5 et 6]). L'analyse perceptive retrouvait une voix moins éraillée et plus stable, sans souffle. La vidéolaryngostroboscopie révélait une amélioration significative de la vibration du tiers moyen des deux CV. La patiente déclarait être mieux entendue par son entourage grâce à une voix "plus claire".

H. Discussion

L'impact vocal des CV cicatricielles est handicapant tandis que les options de traitement actuelles sont limitées. L'utilisation de la FVS est particulièrement prometteuse puisque son efficacité a déjà été prouvée dans plusieurs pathologies [3, 8-11], mais elle n'avait jusqu'à présent jamais été testée chez l'homme dans cette indication. Les cellules souches / stromales mésenchymateuses d'origine adipeuse (Adipose-Derived Stem Cells, ADSC) sont des cellules multipotentes qui, une fois purifiées et cultivées, ont montré leur capacité à diminuer l'inflammation et la fibrose et à améliorer les propriétés viscoélastiques de la muqueuse [12, 13]. À notre connaissance, il s'agit cependant ici du premier cas publié d'injection de FVS (donc sans étape de culture et avec un minimum de transformation du produit) au niveau laryngé chez l'homme. La FVS présente une consistance très fluide permettant son injection dans l'espace de Reinke, luttant ainsi contre l'adhérence entre l'épithélium et les tissus sous-jacents. Nous avons délibérément choisi de ne pas associer une exérèse des tissus fibreux afin d'éviter une augmentation de l'atrophie de la CV. Les résultats suggèrent une nette amélioration de la majorité des paramètres du bilan vocal, en particulier du VHI illustrant le ressenti du patient vis-à-vis de sa dysphonie, sans événement indésirable grave ou imprévu.

Sept autres patients ont été inclus dans cet essai. Leur suivi n'est pas encore terminé mais il semblerait que 3 d'entre eux obtiennent également de très bons résultats (notamment sur le VHI). Aucun d'entre eux n'a eu d'effets indésirables graves ni d'aggravation de la dysphonie.

Des études précliniques et cliniques antérieures suggèrent que la FVS exerce des effets anti-fibrotiques. Dans une sclérose cutanée ressemblant à la sclérodermie, induite chez la souris, Serratrice et al. [14] ont montré que la FVS limitait de manière significative la sclérose dermique et épidermique et était associée à une augmentation significative de la vascularisation locale. Domergue et al. [15] ont comparé la FVS dans sa totalité et des ADSC cultivées à partir de tissu adipeux dans un modèle de greffe cutanée de cicatrice hypertrophique chez la souris

nude. Ils ont montré que les deux stratégies de thérapie cellulaire étaient capables de réduire de manière significative les paramètres cliniques et histologiques de la cicatrice hypertrophique. Par la sécrétion d'adrénomodulline et d'Hepatocyte Growth Factor (HGF), les ADSC réduisaient l'expression du TGF-β1 et ses gènes cibles (collagène I, collagène III, α-SMA). Bien qu'ils ne soient significatifs que pour le TGF-β1, ils observaient une régulation négative de tous les gènes au huitième jour suivant l'injection de FVS, mais pas après l'injection d'ADSC. Par ailleurs, les ADSC ont induit une augmentation hautement significative de l'expression de TGF-β3, avec une modification du rapport TGF-β1 / TGF-β3 en faveur d'un effet antifibrotique. Les ADSC avaient également tendance à augmenter MMP-1 et MMP-3 et augmentaient significativement MMP-2 et le ratio MMP-2 / TIMP-2, contrairement aux cellules de la FVS.

Ainsi, l'effet bénéfique rapporté dans ce cas clinique pourrait être attribué à la présence de cellules ADSC dans la FVS puisqu'elles représentaient 54,7% des 12,2 millions de cellules injectées viables.

D'un point de vue réglementaire, ces thérapies sont régies par le règlement n°1394/2007 du Parlement européen et du Conseil décrivant une nouvelle catégorie de produits de santé dénommés «médicaments de thérapie innovante». La production de ceux-ci doit être conforme aux bonnes pratiques de fabrication (Good Manufacturing Practices, GMP) des industries pharmaceutiques. Cela implique une augmentation des coûts de production, ce qui peut ne pas être viable pour les institutions publiques. Cependant, bien que la culture des ADSC nécessite deux à trois semaines, la FVS peut, elle, être fabriquée en quelques heures, permettant ainsi une lipoaspiration et une réinjection le même jour. Cet élément est important du point de vue du rapport coût-efficacité.

Ce rapport encourage l'inclusion et la surveillance d'un plus grand nombre de patients afin de documenter l'innocuité et l'efficacité de ce traitement. Par la suite, des essais d'efficacité versus placebo devront être envisagés pour confirmer l'efficacité espérée. En effet, une action volumatrice isolée ou surajoutée n'est pas exclue et un effet placebo partiel est possible chez ces patients qui espèrent beaucoup de tels traitements perçus comme futuristes. Cependant, ce cas clinique est prometteur quant à l'utilisation de thérapie cellulaire dans les pathologies laryngées telles que les CV cicatricielles, notamment lorsque les traitements disponibles font défaut. Parmi le panel de produits de thérapie cellulaire actuellement accessibles, la FVS pourrait présenter des avantages importants en raison de sa relative simplicité de production et d'utilisation.

I. Données supplémentaires

- Fichier additionnel 1 (video mp4) – Videolaryngostroboscopie avant injection de fraction vasculaire stromale : aspect cicatriciel des cordes vocales avec absence de vibration de leur tiers moyen.
- Fichier additionnel 2 (audio wav) – Enregistrement vocal en lecture, avant injection de fraction vasculaire stromale : voix éraillée, instable et légèrement soufflée.
- Fichier additionnel 3 (audio wav) – Enregistrement vocal pendant une voyelle /a/ tenue, avant injection de fraction vasculaire stromale : voix éraillée, instable et légèrement soufflée.
- Fichier additionnel 4 (video mp4) – Videolaryngostroboscopie un an après injection de fraction vasculaire stromale : la vibration du tiers moyen des cordes vocales est améliorée.
- Fichier additionnel 5 (audio wav) – Enregistrement vocal en lecture, un an après injection de fraction vasculaire stromale : la voix est moins éraillée, plus stable, non soufflée.
- Fichier additionnel 6 (audio file .wav) – Enregistrement vocal pendant une voyelle /a/ tenue, un an après injection de fraction vasculaire stromale : la voix est moins éraillée, plus stable, non soufflée.

J. Autres informations

Approbation éthique et consentement : La patiente a été incluse dans l'essai clinique de phase I CELLCORDES (numéro EudraCT 2015-000238-31; ClinicalTrials.gov NCT02622464, publié pour la première fois le 4 décembre 2015). Elle a donné son consentement écrit pour participer à l'étude. L'étude a été approuvée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et un comité d'éthique français (CPP Sud Méditerranée V, 21.04.2015).

Consentement à la publication : La patiente a donné son consentement pour la publication de ses données.

Disponibilité des données et du matériel : L'ensemble des données générées et / ou analysées au cours de la présente étude sont disponibles auprès de l'auteur correspondant sur demande raisonnable.

Conflits d'intérêt : Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Financement : Le projet a été promu par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille, avec un financement de la Fondation de l'Avenir pour la Recherche Médicale Appliquée (Paris, France) et de la Fondation des Gueules Cassées.

Contributions des auteurs : AM et JM ont contribué de manière égale à la rédaction du manuscrit et à la collecte des données ; BB, JR, JV, FG et AG ont grandement contribué à la collecte de données et à la rédaction du manuscrit ; MV, FS et PD ont participé à l'interprétation des données et contribué à la rédaction du manuscrit. Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

K. Références

[1] Friedrich G, Dikkers FG, Arens C, Remacle M, Hess M, Giovanni A et al. Vocal fold scars: current concepts and future directions. Consensus report of the phonosurgery committee of the European laryngological society. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270(9):2491-507.

[2] Hirano M. Phonosurgery: basic and clinical investigation. Otologia (Fukuoka). 1975; 21:239–440.

[3] Dykstra JA, Facile T, Patrick RJ, et al. Concise Review: Fat and Furious: Harnessing the Full Potential of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction.Stem Cells Transl Med. 2017 Apr;6(4):1096-1108.

[4] Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). Cytotherapy. 2013;15(6):641-8.

[5] Jacobson B, Johnson A, Grywalski C, Silbergleit A, Jacobson G, Benninger M et al. The Voice Handicap Index (VHI): Development and Validation. Am J Speech Lang Pathol. 1997; 6:66-70.

[6] Hirano M. Psycho-acoustic evaluation of voice: GRBAS Scale for evaluating the hoarse voice. In: Hirano M, editors. Clinical Examination of voice,. Wien: Springer Verlag; 1981.

[7] Dejonckere PH, Bradley P, Clemente P, Cornut G, Crevier-Buchman L, Friedrich G et al. A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatrics of the European Laryngological Society (ELS). Eur Arch Otorhinolaryngol. 2001 Feb;258(2):77-82.

[8] LeBlanc AJ, Touroo JS, Hoying JB, Williams SK. Adipose stromal vascular fraction cell construct sustains coronary microvascular function after acute myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;302(4):H973-H82.

[9] Daumas A, Magalon J, Jouve E, Truillet R, Casanova D, Giraudo L et al. Long-term follow-up after autologous adipose-derived stromal vascular fraction injection into fingers in systemic sclerosis patients. Curr Res Transl Med. 2017;65(1):40-43.

[10] Nguyen A, Guo J, Banyard DA, Fadavi D, Toranto JD, Wirth GA et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016 Feb;69(2):170-9.

[11] Atalay S, Coruh A, Deniz K. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing. Burns. 2014;40(7):1375-83.

[12] Mattei A, Magalon J, Bertrand B, Philandrianos C, Veran J, Giovanni A. Cell therapy and vocal fold scarring. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2017;134(5):339-345.

[13] Fishman JM, Long J, Gugatschka M, De Coppi P, Hirano S, Hertegard S et al. Stem cell approaches for vocal fold regeneration. Laryngoscope. 2016;126(8):1865-70.

[14] Serratrice N, Bruzzese L, Magalon J, Véran J, Giraudo L, Aboudou H et al. New fat-derived products for treating skin-induced lesions of scleroderma in nude mice. Stem Cell Res Ther. 2014 Dec;5(6):138.

[15] Domergue S, Bony C, Maumus M, Toupet K, Frouin E, Rigau V et al. Comparison between Stromal Vascular Fraction and Adipose Mesenchymal Stem Cells in Remodeling Hypertrophic Scars. PLoS One. 2016 May 26;11(5):e0156161.