



HAL
open science

Intérêt de la fibrine riche en plaquettes (PRF) en chirurgie orale

Audrey Terdjman

► **To cite this version:**

Audrey Terdjman. Intérêt de la fibrine riche en plaquettes (PRF) en chirurgie orale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01501509

HAL Id: dumas-01501509

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01501509>

Submitted on 4 Apr 2017

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.



UNIVERSITÉ
**PARIS
DESCARTES**

MEMBRE DE

USPC
Université Sorbonne
Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2017

N° 026

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE
Présentée et soutenue publiquement le : 1er mars 2017

Par

Audrey TERDJMAN

Intérêt de la fibrine riche en plaquettes (PRF) en chirurgie orale

Dirigée par Mme le Docteur Annabelle NENOT

JURY

M. le Professeur Bruno Gogly

Président

Mme le Docteur Elisabeth Dursun

Assesseur

Mme le Docteur Anne-Laure Ejeil

Assesseur

Mme le Docteur Annabelle Nenot

Assesseur

M. le Docteur Benoît Troadec

Invité

Tableau des enseignants de la Faculté

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme VITAL Mme DAVIT-BEAL	M. COURSON Mme DURSUN Mme VANDERZWALM Mme JEGAT
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN-GOLDRAT Mme LE NORCY
	SANTÉ COMMUNAUTAIRE ET POPULATIONS SINGULIÈRES	Mme FOLLIGUET M. PIERRISNARD	M. NEBOT
2	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER	M. BIOSSE DUPLAN Mme DRIDI Mme GOSSET M. GUEZ
	MÉDECINE ET CHIRURGIE BUCCALES	M. MAMAN	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. NGUYEN Mme RADOI
3	ODONTOLOGIE CONSERVATRICE ENDODONTIE	Mme CHEMLA M. LASFARGUES	Mme BESNAULT M. BONTE Mme BOUKPESSI M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSE	M. POSTAIRE	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TIRLET M. TRAMBA Mme WULFMANN
4	PRÉVENTION-ÉPIDÉMIOLOGIE ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE		Mme GERMA M. PIRNAY M. TAVERNIER
	SCIENCES BIOLOGIQUES	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme POLIARD M. ROCHEFORT Mme SEQUIER	M. ARRETO Mme BARDET Mme CHARDIN M. LE MAY M. FERRE (MCU associé) Mme CHERIFI (MCU associée)
	SCIENCES ANATOMIQUES PHYSIOLOGIQUES ET OCCLUSODONTIQUE		M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOIT M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON M. SALMON Mme TILOTTA

Remerciements

À M. le Professeur Bruno Gogly

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifié en Chirurgie Orale

Docteur de l'Université Paris Descartes

Habilité à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Chef de Service de l'hôpital Albert Chenevier

*Qui me fait le grand honneur de présider à ce jury de thèse
Veuillez trouver le témoignage de ma reconnaissance et de mon
profond respect.*

À Mme le Docteur Elisabeth Dursun

Docteur en Chirurgie Dentaire

Ancien Interne des Hôpitaux

Docteur de l'Université Paris Nord

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie Dentaire

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui me fait l'honneur d'accepter de siéger à ce jury de thèse.

Je tiens à vous témoigner ma très profonde reconnaissance pour votre écoute et votre soutien depuis la P2 (la première anesthésie et le 1^{er} détartrage). Vous avez su transmettre le goût de la pratique à beaucoup d'étudiants toujours dans la bonne humeur, avec recul et rigueur. Votre soutien et votre disponibilité nous ont été d'une aide précieuse.

Veillez trouver ici, le témoignage de mon respect le plus grand.

À Mme le Docteur Anne-Laure Ejeil

Docteur en Chirurgie Dentaire

Spécialiste qualifiée en Chirurgie Orale

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

*Qui me fait l'honneur d'accepter de siéger à ce jury de thèse.
Pour la qualité de votre enseignement,
Veuillez trouver le témoignage de mon profond respect et de ma
reconnaissance.*

À Mme le Docteur Annabelle Nenot

Docteur en Chirurgie Dentaire

Ancien Interne des Hôpitaux

Assistant Hospitalo-Universitaire, Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes

Qui m'a fait le grand honneur de diriger cette thèse.

*Je tiens à vous témoigner ma très profonde reconnaissance
pour votre écoute et votre soutien.*

*Votre rigueur m'a été un appui très précieux lors de l'écriture de cette
thèse.*

Veillez trouver ici, le témoignage de mon respect le plus grand.

À M. le Docteur Benoît Troadec

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistant Hospitalo-Universitaire, Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes

Qui me fait l'honneur de siéger à ce jury de thèse

*Pour votre enseignement, votre écoute et votre bienveillance au cours
de ma formation.*

*Trouvez ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon
plus grand respect.*

Remerciements

A ma maman, Alexis, Chloé et Benoît, sans qui je n'aurai jamais réussi à terminer cette thèse. Merci pour votre patience, votre écoute, et votre soutien.

A ma famille !!!

A mes parents, je tiens à vous remercier pour tout ce que vous m'avez donné. Papa et maman pour votre soutien, pour m'avoir toujours protégée et encouragée à poursuivre mes objectifs jusqu'au bout. Je vous aime tellement...

Nathan, mon petit frère, tu m'impressionnes de jour en jour. Pour le concours, je te dirai juste : crois en toi, sois déterminé, rappelle toi pourquoi tu t'es engagé dans cette voie et n'abandonne pas. Je te souhaite de réussir tout ce que tu entreprends. « Le plus grand plaisir dans la vie est de réaliser ce que les autres vous pensent incapable de réaliser » de Walter Bagehot. La famille sera toujours là, quelque soit tes choix.

Mamie et papy, mon couple modèle, je vous remercie pour tout l'amour que vous nous donnez chaque jour.

A Philippe, Nanou, Michèle, Guy, Steph, Benco, Raphou, David, et Lisou je vous remercie pour votre bienveillance, vos conseils, votre soutien quelle que soit la situation, pour les rires et les débats de chabat... ;) et encore beaucoup de bons moments (hâte d'être au mariage de Ben et Ju).

A Ben, mon cousin, mon ami aussi, le premier à avoir rencontré Alex ;), tu m'as vu dans les pires comme dans les meilleurs moments de ma vie. Je suis heureuse de te voir te marier avec Julia, vous vous êtes bien trouvés. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A ma famille de Cannes je vous remercie pour votre soutien et votre amour inconditionnel, votre cool attitude, ça fait toujours du bien de s'immerger chaque année dans le bain cannois.

A ma mamie Sylvia que j'admire, pour ton caractère et ta philosophie de vie que je m'évertue à vouloir reproduire. Ma mamie aventurière, je te souhaite de pouvoir réaliser tout ce que tu souhaites... On t'attend au Kenya ;) (Maman et papa... pas d'inquiétude <3).

A mon papy Baloo, à qui je pense aujourd'hui...

A Alexouille, l'homme de ma vie, l'ange arrivé au bon moment (oui je sais c'est canard et j'assume), je veux te remercier pour tout ce que tu m'apportes chaque jour, tes attentions, ta motivation, ton écoute, ta folie douce, ton caractère « épice » et pour tous les rattrapages culturels (pour Brassens, Elisabeth Taylor, Audrey Hepburn, et Tarantino) et encore beaucoup de choses mais bon on va s'arrêter là, je ne veux pas que tu aies les chevilles qui enflent. Merci pour ton soutien inconditionnel. J'ai hâte de vivre les prochaines années à tes côtés.

A la famille Aidan que je considère comme ma famille, merci pour votre accueil si chaleureux, pour les recettes tunisiennes, les leçons de guitare, le débat parachute (je suis presque convaincue, j'attends Sylvie)... et le meilleur reste à venir.

A mes amis !!!

A mes copines de toujours, **Hédiouche, Méli, Elsou, et Lili** depuis le collège vous êtes toujours là. Merci pour toutes ces années de délires. Merci d'avoir été là dans les bons et les mauvais moments, pour la métaphore P1 d'Hédiouche, pour votre bienveillance, le soutien pour chacun de nos projets, nos rêves, à nos papotages sans limite, et à nos soirées à refaire le monde. Même loin, rien ne change et pourvu que ça dure!!!

A David, mon meilleur ami, même en Israël, tu restes toujours aussi présent qu'avant. Merci pour cette belle amitié sans faille de 10 ans.

A ma Ninoush !!! Qui aurait cru en P2, après notre petite discussion avec Tomato que tu deviendrais l'une des personnes les plus importantes pour moi. Je veux te remercier pour tous les bons moments, de folie à Ibiza, Madrid, Dam, Kos, au crit, au wei et à tous les prochains voyages. Pour toutes les bouff, tea time, le freixenet, les mojitos, la virée shopping où ma carte bleu a bien souffert, à tes conseils de maman, à tes conseils de grande sœur, pour ta folie, ta perspicacité, ton franc parlé (tu as su me remettre les pendules à l'heure plus d'une fois), ne change rien ma belle. Je te souhaite tout le meilleur, tu le mérites et n'en doute pas.

A Quent et Ju, mes deux acolytes depuis le début, série B encore et toujours, merci pour ces années dentaires, pour les mardis chichas, pour le csct avec Julie (mon professeur), pour tous les délires, pour les futurs cours de parachute et plongée que tu vas me donner Quent !!! ;) A ma Ju, je te souhaite beaucoup d'amour avec Mark. A Quent, tout ce que tu souhaites, beaucoup de bonheur... et quand est ce que tu fais une crémaillère pour ce nouvel appart ;)

A Amélie, une belle rencontre à une soirée chez Agathe, il y a 4 ans, un physique de mannequin et une personnalité exceptionnelle... froide au premier abord, chaleureuse au deuxième, pleine de sagesse, toujours de bons conseils et folle en même temps. Que nos sorties, nos voyages, les tea time continuent avec Chloé, Kinz (toujours des histoires drôles à raconter et des fous rires), Juliette (un clown, folle de sport que j'ai découverte ces dernières années), Consti (baroudeuse professionnelle), Manon et Servane.

A Emeline, merci pour ton soutien, ta bienveillance, nos pauses gâteaux, la découverte de la cuisine thaï, la garde de joy lol qui m'a fait réfléchir à deux fois avant d'avoir un chat, nos soirées analyse psycho, et ton amitié sans limite. En espérant que ça dure !!! Je te souhaite tout le bonheur du monde. **Aux Mounards** pour votre patience au ski, pour les escargots, pour ce fou rire inoubliable du resto de fondus, pour nos sorties couples avec les Thomazi.

A Delphine, Edouard et la petite Louise, une belle famille et un bel exemple pour Alex et moi.

Aux Abbous : nos mentors

A Bets, mon binôme de santé pu, pour ton franc parlé où « fuck you very much » pourrait être ton mantra, pour ton style et ta créativité.

Aux potes de fac, pour toutes ces moments de fou, les soirées, les voyages de désinté, Dam et les prochains. Merci à la série B, Thomas (et mes mikados), Zeyad (toutes les befores chez toi), Julie Vass (pour tes imitations et ton humour), Grand Quentin (le sauveur de ces dames), David (le corse au grand cœur), Mathilde, Marie (la gentillesse incarnée / top chef), Marion (Ibiza), Soso (le gentleman, comment tu fais sans blague pour nous supporter en soirée), Jerem, Raph, Laura, Lamia (Aïcha), Max, Erwan, Kaz, Guigui, Tom, JC, Lola, Daphné, Agathe, Josué (Maloxe), Andy (Géant vert, mes épaules accoudoirs ont souffert), Solène (pour ton sourire), Sarah, Nico et la petite Billie, Océane, Maxime, Flo, David, Pierre, Alice, et merci à tous ceux que j'ai oublié...

A mes copines de Maof, belles rencontres à un moment inattendu, un feeling immédiat. A Tsélia, la douceur incarnée... A Salomé, la sage révoltée... A Bethsabée, notre médecin hypocondriaque. Je vous souhaite tout le meilleur les filles pour vos futurs projets et surtout une belle réussite à l'ECN Bets !!!!

A Manu et Elsa pour les restos, les voyages qui font rêver et qu'on vs envie ;), le brunch tellement bon, qu'à 19h on y était encore... Et beaucoup d'autres moments...

Au Weyo, Faf, Ulysse, Alma, Alex, GuiGui, Cyril, Quentin, Marine, et Arnaud pour Saint Raph, pour le pastis 51, les parties de backgammon, de times up à mourir de rire, aux futures vacs au ski !!!

A Justine, avant tout baby Sitter de Nath et une amie pour moi, merci d'avoir toujours tenu ta promesse envers nous. Tout le meilleur à toi et à ta famille ! A très vite.

A la famille de l'hôpital Albert Chenevier, aux professeurs, aux aides soignants(es), aux secrétaires, et à ma belle Eugénie, je vous remercie pour votre bonne humeur, votre enseignement, votre aide, votre bienveillance et pour toutes ces années enrichissantes.

Table des matières

Introduction	3
1. Histoire et définition du PRF	5
1.1. Définition.....	5
1.2. Historique	6
1.2.1. Les colles de fibrine	6
1.2.2. Les concentrés plaquettaires	7
1.2.2.1. Le PRP platelet rich plasma.....	8
1.2.2.2. Le PRF platelet rich fibrin.....	9
2. Propriétés et intérêts du PRF	10
2.1. L'hémostase.....	11
2.1.1. Les étapes de l'hémostases.....	11
2.1.1.1. L'hémostase primaire	11
2.1.1.2. La coagulation ou hémostase secondaire.....	12
2.1.1.3. La fibrinolyse.....	14
2.1.2. Le rôle des principaux acteurs de l'hémostase	15
2.1.2.1. La fibrine	15
2.1.2.1.1. Constitution du gel de fibrine : Mécanisme biochimiques.....	16
2.1.2.1.2. Fibrine et Cicatrisation.....	16
2.1.2.1.3. Fibrine et angiogénèse	17
2.1.2.1.4. Fibrine et cellule épithéliomesenchymateuse.....	18
2.1.2.1.5. Fibrine et cellules osseuses	18
2.1.2.2. Les leucocytes	19
2.1.2.3. Les hématies	20
2.1.2.4. Les plaquettes.....	20
2.1.2.5. Les facteurs de croissance	22
2.1.2.5.1. Les principales cytokines plaquettaires.....	23
2.1.2.5.2. Les principales cytokines immunitaires.....	24
• Les 3 principales Cytokines pro-inflammatoires.....	24
• Les 2 cytokines (ci-après) favorisent la phase de remodelage	25
2.2. La préparation du PRF	25
2.2.1. Le protocole de préparation	25
2.2.1.1. Récupération du caillot.....	27
2.2.1.2. Obtention du PRF sous trois formes	27
2.3. Principe du PRF	29
2.4. Structure et composition du PRF.....	29
2.5. Principe d'activation des plaquettes et de la coagulation in vitro	37
2.6. Paramètres influençant la consistance du PRF	37
2.6.1. La vitesse et le temps de centrifugation	37
2.6.1.1. Le T-PRF	38
2.6.1.2. Le A-PRF (Advanced-PRF).....	39
2.6.1.3. Le A-PRF +	40
2.6.1.4. Le I-PRF (Injectable-PRF).....	41
2.6.2. L'âge	42
2.7. Propriétés du PRF.....	43
2.7.1. Propriétés hémostatiques.....	43
2.7.2. Propriétés anti-inflammatoires et immunitaires	43
2.7.3. Propriétés angiogéniques.....	44
2.7.4. Propriétés favorisant la réparation tissulaire.....	44
2.7.5. Propriétés mécaniques du PRF sous forme de membrane.....	46

2.7.5.1.	Elasticité et résistance à la rupture.....	46
2.7.5.2.	Autre caractéristique recherchée pour la membrane de PRF : la stabilité.....	48
2.8.	Intérêt et utilisation du PRF	49
2.8.1.	En médecine	49
2.8.2.	En chirurgie orale	50
3.	Les applications du PRF en chirurgie orale.....	52
3.1.	En parodontie	52
3.1.1.	Pour le traitement des Lésions Intra-Osseux (LIO).....	52
3.1.2.	Traitement des lésions inter-radiculaires (LIR)	54
3.1.3.	Traitement des récessions parodontales (RP).....	55
3.2.	En implantologie	58
3.2.1.	Régénération Osseuse Guidée (ROG) et la préservation alvéolaire.....	58
	post-extraction avec PRF	58
3.2.2.	Les procédures d'élévation sinusienne	60
3.3.	Contrôle de la douleur post-opératoire avec PRF.....	62
3.4.	Patients à risque.....	63
3.4.1.	Patients sous bisphosphonate (BP).....	63
3.4.2.	Patients diabétiques.....	64
3.4.3.	Patients sous chimiothérapie	65
3.4.4.	Patients présentant des problèmes d'hémostase	65
4.	Discussion	68
	Conclusion	73
	Bibliographie	75
	Table des figures.....	83
	Table des tableaux.....	84
	Annexes.....	85

Introduction

La chirurgie orale répond à plusieurs objectifs thérapeutiques. Elle concerne tous les domaines de la dentisterie tant en parodontologie, en implantologie, en endodontie, en orthodontie, qu'en chirurgie maxillo-faciale.

Chaque acte chirurgical présente des risques infectieux, hémorragiques, allergiques, et peut provoquer un stress pour le patient. Ces risques sont d'autant plus difficiles à gérer face à des patients qui présentent des pathologies lourdes et/ou spécifiques.

De plus, le temps de cicatrisation peut être long en fonction de l'intervention. Les cliniciens recherchent en permanence d'améliorer et de réduire ce délai afin de favoriser la réussite des traitements et un meilleur confort du patient.

Ainsi différentes techniques tentent d'améliorer la cicatrisation. Dans les années 70, les concentrés plaquettaires sont alors introduit sur le marché comme adjuvant chirurgical pour diminuer les risques hémorragiques. Les premiers concentrés comme le PRP¹ sont fabriqués à partir du sang centrifugé du patient, auquel est ajouté un produit bovin. En France, il est interdit de manipuler et de changer la composition biochimique du sang. Ainsi en 2001², le Dr Joseph Choukroun décrit un concentré plaquettaire de seconde génération, nommé PRF pour Platelet Rich Fibrin. C'est un caillot de fibrine optimisé grâce à la centrifugation du sang prélevé. Il est riche en plaquettes, leucocytes et facteurs de croissance. La matrice fibrinaire représente un support cellulaire et un réservoir de molécules qui favorisent la cicatrisation. En présence de cellules souches au niveau du site lésé, le PRF peut stimuler le développement cellulaire et potentiellement régénérer un tissu. En effet des études in vitro démontrent un potentiel régénérateur mais le manque d'études cliniques correctement menées alimente encore les controverses.

Dans cette thèse, nous chercherons à mieux comprendre l'intérêt grandissant, depuis 16 ans, des scientifiques et cliniciens pour ce concentré plaquettaire.

Dans une première partie, nous rappellerons l'histoire du PRF.

¹ Whitman, Berry, et Green, « Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery ».

² Choukroun et al., « Une opportunité en paro-implantologie : le PRF ».

Dans une seconde partie, une sélection d'études in vitro et in vivo nous aideront à comprendre les biomécanismes de ce concentré pour mieux cerner ses propriétés et son intérêt en chirurgie orale.

Dans une troisième partie, nous procéderons à une revue de la littérature pour déterminer les applications cliniques en dentisterie en se fondant principalement sur des études cliniques randomisées. Nous ferons une exception concernant les études sur les patients à risque, qui ne concentrent que des études expérimentales et préliminaires.

Enfin nous discuterons des avantages et des inconvénients de l'application du PRF en chirurgie orale.

1. Histoire et définition du PRF

1.1. Définition

En 2001, le Dr Choukroun décrit pour la première fois un concentré plaquettaire de seconde génération, nommé PRF pour « platelet-rich fibrin ».

Il est le premier à l'utiliser dans le cadre de la chirurgie orale et maxillo-faciale.

Dohan, en 2004,³ le décrit comme une «matrice cicatricielle ad integrum ».

En 2009, Toffler⁴ le définit comme un biomatériau autologue composé d'un réseau de fibrine riche en plaquettes, en leucocytes et en facteurs de croissances.

Le principal atout de ce matériau est d'accélérer la cicatrisation des tissus (mous et durs). Le protocole de préparation est simple. Un prélèvement sanguin est fait au patient et directement centrifugé sans aucun traitement. Il en résulte la formation d'un caillot de fibrine riche en cytokines, facteurs de croissance et cellules immunitaires qui peut être utilisé tel quel ou sous forme de membrane après compression.

Sa préparation ne nécessite aucun additif du type anticoagulant, thrombine bovine ou chlorure de calcium.

Cette facilité de préparation, d'application, et son coût peu onéreux (puisqu'il est fourni par le patient) sont les avantages majeurs de ce concentré plaquettaire.

Son champ d'application ne cesse de se développer en médecine comme en chirurgie orale.

Figure 1 : Les 3 photos ci-dessous reprennent le schéma de préparation de la membrane de PRF



Source : 3 photos de différentes formes de PRF chez une patiente à l'Hôpital A Chenevier, en 2016.

³ Dohan et al., « Platelet-Rich Fibrin (PRF) ».

⁴ Toffler et al., « Jiacd continuing education introducing choukroun's platelet rich fibrin (prf) to the reconstructive surgery milieu ».

1.2. Historique

Avant l'arrivée du PRF, de nombreuses technologies innovantes ont vu le jour pour contrôler le risque hémorragique et améliorer la cicatrisation des tissus après une chirurgie. Les chirurgiens disposent d'un arsenal de moyens hémostatiques locaux tels que des éponges de cellulose oxydée, de colles bioactives, d'agent hémostatique comme l'acide tranexamique et les colles de fibrine.

1.2.1. Les colles de fibrine

Depuis 40 ans,⁵ les colles de fibrine font l'objet d'importantes documentations et publications. Elles sont décrites pour la première fois en 1970 par Matras⁶ qui utilise les colles de fibrine cryoprécipitées pour sceller une plaie. Leur principal atout est lié à leur nature même, à base de fibrinogène. Elles correspondent à un mécanisme biologique naturel amplifié de manière artificielle : la polymérisation de la fibrine au cours de l'hémostase. Ces premières colles sont obtenues à partir de plasma collecté dans les banques du sang. Leur instabilité, liée à une faible concentration en fibrinogène et le risque de transmission virale du fait de l'origine des produits conduisent à leur interdiction aux Etats-Unis en 1978.⁷

Pour tenter de pallier au risque infectieux, de nouvelles colles de fibrines thermo-traitées voient le jour. Cette technique est notamment développée dans l'industrie pharmaceutique par le groupe BAXTER healthcare Corp qui met au point le protocole TISSEEL. Le risque infectieux est réduit mais pas totalement écarté.

Apparaissent alors les colles de fibrine autologues. Elles sont reconnues comme d'excellents agents hémostatiques mais impliquent une préparation coûteuse et complexe qui limite leur application.

A l'origine l'ensemble des travaux sur les colles a pour objectif de contrôler l'hémostase.

De ce fait les chirurgiens se sont surtout intéressés au réseau de fibrine qui à l'image d'un filet permet un maintien du caillot.

⁵ Kumar et Shubhashini, « Platelet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration ».

⁶ Dohan et al., « Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution ».

⁷ Matras, « Fibrin sealant in maxillofacial surgery : development and indications : a review of the past 12 years ».

C'est l'équipe de Ross et al qui introduit en 1974, le potentiel de régénération des plaquettes. Ils identifient des facteurs de croissance dérivés des plaquettes qui agissent sur les fibroblastes, les cellules des muscles lisses et des cellules gliales (Kohier et Lipton, 1974; Ross et al. 1974; Et Westermarck Wasteson 1976).

Aujourd'hui, il est admis que les plaquettes produisent une grande variété de facteurs de croissance tels que :

- PDGF-AB (platelet derived growth factor AB)
- TGF-Beta1 (transforming growth factor beta-1)
- VEGF (vascular endothelial growth factors)
- FGF (fibroblast growth factor)
- IGF (insulin like growth factor)
- EGF (epidermal growth Factor).

C'est beaucoup plus tard que les chercheurs s'intéresseront au potentiel de ces facteurs comme médiateurs, promoteurs de l'inflammation et de la réaction immunitaire, et à leur implication dans la cicatrisation.

Toujours dans un souci de maintien du caillot, Tayapongsak⁸ en 1994 décrit le AFA, Autologous Fibrin Adhesive. Son objectif est de produire un concentré en fibrinogène afin de maintenir ses greffes. Sans le vouloir il isole principalement un concentré de plaquettes. La procédure reste malheureusement complexe, le sang est prélevé trois semaines avant l'intervention et nécessite deux jours de manipulation. Ce sont les prémices de la technologie des concentrés plaquettaires.

1.2.2. Les concentrés plaquettaires

Dans sa thèse de 2005, le Dr Dohan⁹ définit les concentrés plaquettaires comme « des médicaments sanguins destinés au traitement et à la prévention des risques hémorragiques dus à des thrombopénies sévères observées chez des patients atteints de leucémies aigües ou d'aplasies médullaires ».

Ils sont principalement délivrés à l'hôpital. L'essor de ce protocole simplifié mène vers le plasma riche en plaquette, PRP, qui représente un type de concentré plaquettaire standard de l'hématologie transfusionnelle.

⁸ Tayapongsak et al., « Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow ».

⁹ Dohan et al., « De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique ».

En 1997, DH Whitman¹⁰ suggère la possibilité de récupérer les cytokines et les facteurs de croissance par centrifugation du sang total pour améliorer la cicatrisation lors des chirurgies de reconstruction maxillo-faciale. La technique mise en place par Whitman est une technique autologue. Le sang du patient est prélevé, en présence d'anticoagulant dans les tubes, puis centrifugé deux fois juste avant l'acte chirurgical. Cette technique autologue écarte le risque de transmission virale et conduit à l'obtention du cPRP pour concentrated platelet rich plasma. Par abus de langage, on le nomme plus couramment PRP soit Platelet Rich Plasma.

1.2.2.1. Le PRP platelet rich plasma

Le protocole de préparation est simple. La prise de sang se fait juste avant l'intervention. Le sang est collecté dans un tube avec anticoagulants pour contrôler l'activation des plaquettes et éviter le déclenchement immédiat de la coagulation.

Le prélèvement est centrifugé deux fois:

- une première à 5600 rpm pour séparer les hématies et le plasma du PRP
- puis une deuxième centrifugation à 2400 rpm pour séparer le PRP des hématies.

Le concentré plaquettaire obtenu est ensuite combiné à de la thrombine bovine et à du chlorure de calcium qui permettent une « gélification » de la préparation. L'apport massif de chlorure de calcium déclenche la coagulation amplifiée artificiellement par la thrombine bovine qui s'ajoute à la thrombine circulante.

La texture du gel de PRP qui en résulte assure un collage plus puissant de la plaie. En revanche, le mode d'activation brutal des plaquettes engendre une structure plus rigide du réseau de fibrine qui empêche le maintien des cytokines dans le concentré et la libération progressive des facteurs de croissances dans le milieu. Le réseau de fibrine polymérisé de manière violente et désordonnée, présente une durée de vie relativement faible. La libération des cytokines se produit seulement le premier jour,¹¹ ainsi le PRP peut être considéré comme une colle biologique dont les effets seraient avantageux mais éphémères.

Risque potentiel lié à l'utilisation du PRP :¹²

Les préparations de thrombine bovine qui sont ajoutées contiennent des facteurs V. Ces facteurs de coagulation d'origine bovine stimulent le système immunitaire du patient qui développe alors des anticorps spécifiques. Cette réaction de défense de l'organisme vient perturber les phénomènes de coagulation et inévitablement les étapes de la cicatrisation. Pour pallier à ce

¹⁰ Whitman, Berry, et Green, « Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery ».

¹¹ Kobayashi et al., « Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and Advanced-PRF ».

¹² Sunitha Raja et Munirathnam Naidu, « Platelet-Rich Fibrin ».

problème, la thrombine bovine peut être substituée par de la thrombine humaine recombinée, de la thrombine autologue ou de la thrombine extrapurifiée.

Contrairement au reste de l'Europe et aux Etats-Unis, la manipulation de produits dérivés du sang est interdite en France. En 2001 le Dr Choukroun et ses collaborateurs ont alors mis au point un concentré plaquettaire de seconde génération autologue et ne nécessitant aucune manipulation : le PRF « platelet-rich fibrin ».

1.2.2.2. Le PRF platelet rich fibrin

Comme nous l'avons énoncé dans la première partie, J. Choukroun a développé en 2001 un concentré plaquettaire de seconde génération, libre de tout additif et sans aucune manipulation. Comme le PRP, il concentre des facteurs de croissances, des cellules médiateurs de l'immunité et de l'inflammation qui influencent la cicatrisation.

Il présente 2 avantages majeurs par rapport au PRP :

- un protocole de préparation simple et rapide
- une structure permettant la libération progressive des cytokines pour une stimulation prolongée de la réparation tissulaire.

L'origine autologue du PRF implique une utilisation rapide. Le PRF est obtenu par centrifugation du sang total du patient dans des tubes de verre sans anticoagulant. Dès le début de la centrifugation, la cascade de coagulation s'effectue au contact des parois du tube. Pour garantir et préserver au maximum ses propriétés, l'utilisation du PRF doit être rapide. Cela implique une organisation efficace et une maîtrise du protocole de la part de toute l'équipesoignante.

L'une des premières évaluations retenues du PRF en dentaire est celle de Choukroun et al qui testent les effets du PRF sur la régénération osseuse dans les sinus lift en 2004.¹³ Ils réalisent une étude prospective sur 9 cas cliniques dans laquelle ils comparent le comblement sinusien avec une allogreffe seule avec la combinaison allogreffe + PRF.

A 4 mois, ils montrent une accélération de la cicatrisation osseuse dans le groupe avec PRF par rapport au groupe traité avec une allogreffe seule. Les conclusions de cette étude restent subjectives se fondant seulement sur une analyse radiologique. Le niveau de preuve de cette étude demeure faible mais elle ouvre les portes à d'autres investigations pour mettre en évidence l'intérêt du PRF en médecine et en chirurgie orale.

¹³ Choukroun et al., « Platelet-Rich Fibrin (PRF) ».

La loi de bioéthique du 7 août 2004 et la circulaire de la Direction générale de la santé de 2006 autorisent l'utilisation du PRF, considéré alors comme un dispositif médical. Pour l'utiliser en cabinet libéral, le chirurgien-dentiste doit se former au prélèvement sanguin, à la préparation extemporannée et à l'utilisation du PRF auprès de la SYFAC (le symposium internationale des facteurs de croissance).

En 2014¹⁴ et 2015¹⁵ le Dr Choukroun développe cette technique et propose de nouveaux protocoles de préparation qu'il nomme: I-PRF et A-PRF.

Les forces et le temps de centrifugation sont modifiés. Ces paramètres influencent la structure tridimensionnelle et la répartition des composants de ces concentrés plaquettaires dans le but d'élargir leur champ d'application.

2. Propriétés et intérêts du PRF

Un caillot sanguin se forme lors de l'hémostase. En comparaison, un caillot de fibrine riche en plaquettes se forme lors du protocole de préparation du PRF. Les différences entre ces deux caillots se retrouvent au niveau de la structure et de la concentration des composants. Par exemple le PRF concentre 95% de plaquettes en son sein alors que le caillot sanguin n'en concentre que 5 %.

Pour bien comprendre les effets du PRF sur l'hémostase et la cicatrisation, il faut comprendre les biomécanismes de chacun de ces phénomènes et leurs composants.

Nous allons rappeler les différentes étapes de la cicatrisation.

La cicatrisation est l'ensemble des procédés mis en place pour réparer et/ou régénérer une zone lésée.

Elle peut se diviser 4 phases :

- L'HEMOSTASE qui permet la formation d'un caillot sanguin.
- L'INFLAMMATION qui représente la phase de recrutement des cellules inflammatoires.
- LA PROLIFERATION CELLULAIRE qui permet la néoformation de tissus conjonctifs, d'une nouvelle matrice extracellulaire et la phase de la néo-angiogénèse.
- LE REMODELAGE TISSULAIRE qui représente la phase la plus longue où le néotissu se différencie en tissu spécialisé.

¹⁴ Mourão et al., « Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note ».

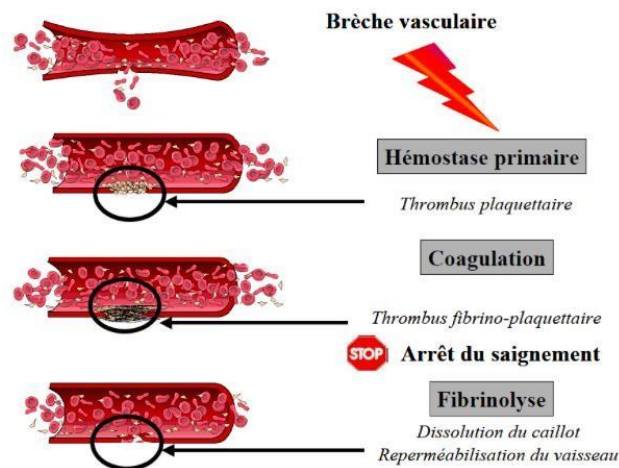
¹⁵ Ghanaati et al., « Advanced platelet-rich fibrin ».

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons plus particulièrement à l'hémostase car le PRF est avant tout un caillot sanguin optimisé.

2.1. L'hémostase¹⁶

2.1.1. Les étapes de l'hémostases

Figure 2: Schéma des 3 temps de l'hémostase



Source : page web, Faculté de médecine de Montpellier

L'hémostase est l'ensemble des processus permettant l'arrêt spontané d'un saignement lié à la rupture d'un vaisseau sanguin.¹⁷

On y distingue trois temps :

- L'hémostase primaire qui comprend un temps vasculaire et plaquettaire
- La coagulation ou l'hémostase secondaire qui correspond à la formation du caillot de fibrine.
- La fibrinolyse, lyse progressive du caillot de fibrine qui permet la reperméabilisation de vaisseau.

2.1.1.1. L'hémostase primaire

L'hémostase primaire est composée de 2 étapes.

- La première étape dénommée « Temps vasculaire ».

¹⁶ de Revel et Doghmi, « Physiologie de l'hémostase ».

¹⁷ Boneu et Cazenave, *Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose*.

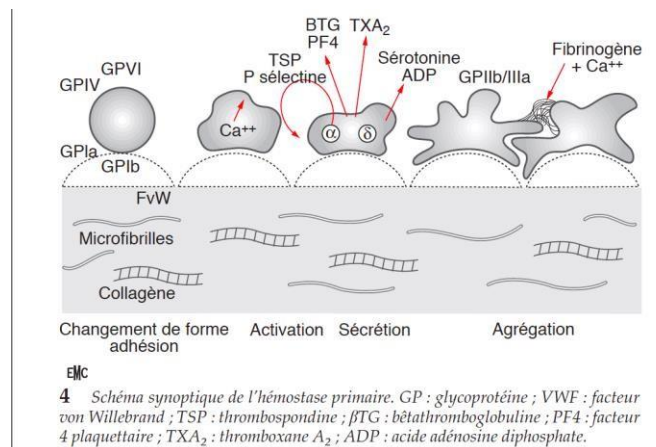
Suite à la rupture d'un vaisseau sanguin, se produit une vasoconstriction réflexe. Elle a pour but de diminuer le saignement au niveau de la zone lésée mais aussi de ralentir le flux sanguin. Ce ralentissement de l'écoulement du sang permet le regroupement des plaquettes et des éléments circulants nécessaires à l'arrêt du saignement au niveau de la lésion vasculaire.

- La seconde étape ou « temps plaquettaire » correspond à la formation du clou plaquettaire:
 - Il débute par une adhésion des plaquettes aux cellules sous endothéliales et aux collagènes du tissu conjonctif mis à nu des parois vasculaires et des tissus lésés.

La brèche vasculaire provoque l'exposition de leur facteur tissulaire, le facteur de willebrand (FW). Le contact entre la glycoprotéine GPIb des plaquettes et le facteur de Willebrand enclenche une cascade de réactions qui permet l'activation des plaquettes.

- Se produit ensuite la dégranulation des plaquettes (sécrétion d' ADP, Adrénaline, Noradrénaline, Thromboxane A₂...et émission de pseudopodes)
- Le changement de la morphologie plaquettaire permet leur agrégation.
- Ce complexe fragile est, dans le même temps, renforcé par des ponts fibrinaires. Ces différents mécanismes aboutissent à la formation du clou plaquettaire qui vient combler la brèche.

Figure 3 : étapes de l'hémostase primaire qui permet formation du clou plaquettaire.



Source : Bellucci « Physiologie de l'hémostase primaire », 2002

2.1.1.2. La coagulation ou hémostase secondaire

La coagulation renforce le clou plaquettaire grâce à la production de fibrine et aboutit à la formation d'un caillot insoluble.

Elle comprend deux voies :

- La voie intrinsèque¹⁸ : dans laquelle tous les éléments nécessaires à la coagulation sont présents dans le plasma sans apport extérieur. Cette voie peut s'activer en présence de surface mouillable comme le verre.

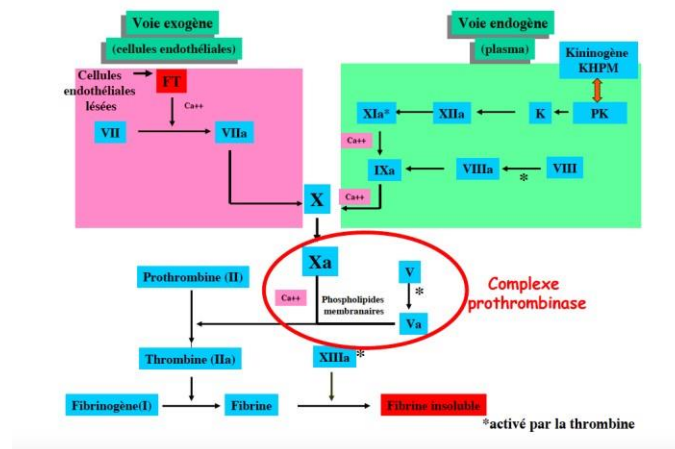
- La voie extrinsèque¹⁹ : qui pour être activée nécessite la présence d'éléments tissulaires.

Ces deux voies se rejoignent à l'activation du facteur X. Ce dernier joue un rôle prépondérant dans la formation du caillot de fibrine et s'allie à un complexe formé :

- du facteur V,
- de phospholipides de surface cellulaire,
- du calcium.

Il forme ainsi la prothrombinase. Elle permet l'activation de la thrombine en faisant la protéolyse de la prothrombine en thrombine.

Figure 4: schéma simplifié de la coagulation



Source : page web, cours d'hémostase du Pr Bouamoud, 2008

Cette thrombine activée clive le fibrinogène soluble (circulant ou produit par les plaquettes) en fibrine. Les différentes molécules de fibrine en résultant vont ensuite polymériser pour former un réseau.

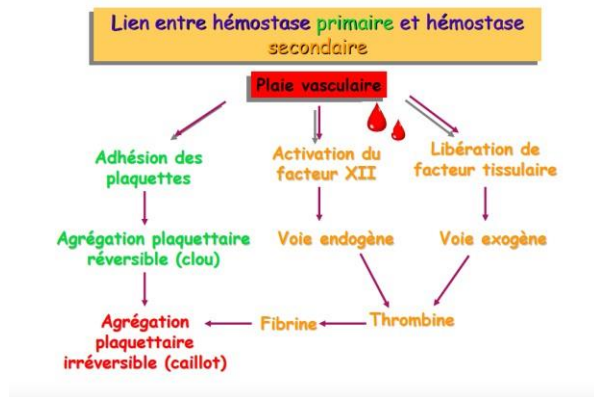
La thrombine est aussi un stimulateur direct des plaquettes.

La coagulation renforce le clou plaquettaire par la production d'un maillage fibrinaire qui assure une étanchéité du caillot.

¹⁸ Schved, « Physiologie de l'hémostase ».

¹⁹ Ibid.

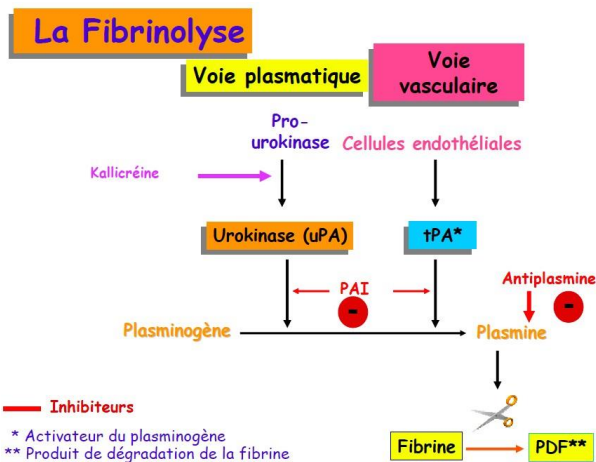
Figure 5 : schéma simplifié du lien entre l'hémostase primaire et l'hémostase secondaire.



Source : page web, cours d'hémostase du Pr Bouamoud, 2008

2.1.1.3. La fibrinolyse

Figure 6 : schéma simplifiée des voies de la fibrinolyse



Source : page web, cours d'hémostase du Pr Bouamoud, 2008

La fibrinolyse est la lyse progressive du caillot de fibrine. Elle fait intervenir une substance circulante habituellement inactive dans le plasma : le plasminogène.

Sous l'action d'activateurs, cette molécule se transforme en plasmine, une enzyme protéolytique capable de dégrader le caillot sanguin. Son activation se fait par deux voies dépendantes des éléments cellulaires :

La voie de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), contrôlée principalement par les cellules endothéliales au niveau des sites lésés. Ces dernières synthétisent la t-PA en présence de fibrine (phénomène favorisé par l'hypoxie, la stase, l'acidose ou certaines cytokines). Ainsi les cellules endothéliales détruisent progressivement le réseau fibrinaire en faveur d'une néovascularisation.

La voie de la pro-urokinase, (U-PA) est une voie plasmatique. La pro-urokinase, une enzyme circulante s'active au contact du caillot de fibrine en urokinase. Elle transforme à son tour le plasminogène en plasmine et permet la destruction du caillot de fibrine.

La coagulation est régulée par différents systèmes d'inhibiteurs à plusieurs niveaux :

- L'antithrombine III (ATIII) s'associe à la thrombine pour former un complexe inactif.
- Des inhibiteurs de la plasmine mais aussi des inhibiteurs des activateurs du plasminogène contrôlent la quantité de plasmine.

Les monocytes qui possèdent des récepteurs spécifiques de l'urokinase, participent également à la destruction du caillot.

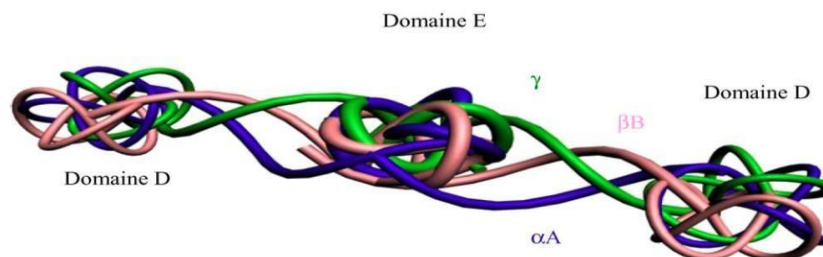
Les cellules endothéliales et les monocytes synthétisent les activateurs ou inhibiteurs de la fibrinolyse et possèdent à leur surface des récepteurs spécifiques de ces molécules.

En conclusion : L'hémostase représente donc un équilibre permanent entre la coagulation et la fibrinolyse. Si cette phase est bien contrôlée par les différents systèmes régulateurs cellulaires et moléculaires, les risques de thrombus et hémorragiques sont évités, et les phases de la cicatrisation s'effectuent correctement.

2.1.2. Le rôle des principaux acteurs de l'hémostase

2.1.2.1. La fibrine²⁰

Figure 7: modélisation simplifiée en image de synthèse du fibrinogène²¹



Source : Dohan et al., « Platelet-Rich Fibrin (PRF) », 2006

La fibrine correspond à la forme activée du fibrinogène. Cette molécule fibrillaire est principalement retrouvée dans le plasma sous sa forme soluble mais elle est également présente dans les granules α des plaquettes. Elle se compose de six chaînes polypeptidiques identiques

²⁰ Dohan et al., « De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique ».

²¹ Dohan et al., « Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution ».

deux à deux. Les chaînes sont liées entre elles par leur extrémité N terminale, au niveau du domaine E au centre de la molécule.

Lors de la coagulation, la thrombine activée clive le fibrinogène au niveau du domaine E pour donner deux monomères de fibrine insolubles.

La polymérisation des molécules de fibrine entre elles permet l'organisation de ses polymères en réseau. Ce gel fibrinaire consolide le clou plaquettaire insoluble qui constitue la première matrice cicatricielle du site lésé.

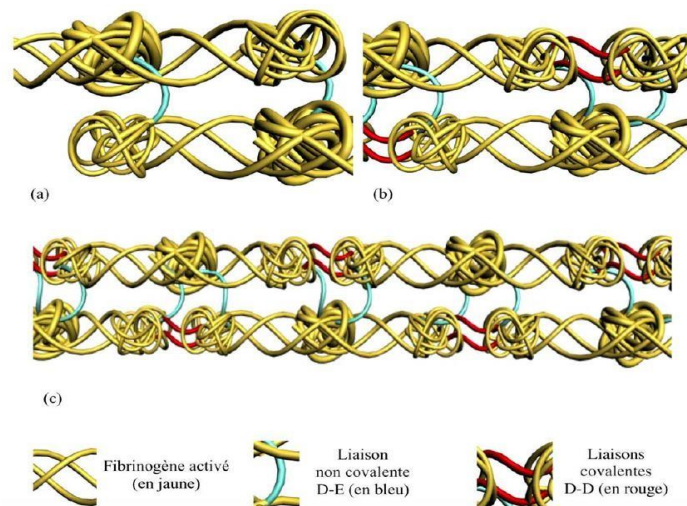
2.1.2.1.1. Constitution du gel de fibrine : Mécanisme biochimiques.

Grâce à l'action de la thrombine, l'extrémité N-terminale du fibrinogène est clivée et les premiers sites de polymérisation du domaine E sont libérés. Des liaisons non covalentes vont alors s'établir entre le domaine E et l'extrémité C-terminal du domaine D de chaque monomère de fibrine. Les monomères vont dans un premier temps s'aligner pour former des fibrilles qui vont progressivement s'associer deux à deux pour former des proto-fibrilles doubles brins qui vont à leur tour s'agglomérer pour aboutir à la formation d'un réseau tridimensionnel de fibrine.

Ce premier polymère n'est constitué que de liaisons non covalentes donc faibles, ce qui le rend instable. La thrombine active le facteur XIII qui permet aux molécules de fibrine de se lier de façon covalente par leur domaine D. Le réseau tridimensionnel de fibrine devient alors insoluble et emprisonne les globules rouges : le thrombus rouge est formé.

Figure 8: modélisation simplifiée de la formation d'une fibrille de fibrine.

(a) alignement des monomères de fibrine par des liaisons non covalentes. (b) le facteur XIII établit des liaisons covalentes pour stabiliser les monomères de fibrine entre eux. (c) assemblage in fine d'un polymère stabilisé.



Source : Dohan et al : « Platelet Rich Fibrin (PRF): un nouveau biomatériau de cicatrisation ».

2.1.2.1.2. Fibrine et Cicatrisation

La matrice de fibrine permet le recrutement, l'adhésion, la migration, la prolifération, et la différenciation des différents types cellulaires. Ces propriétés s'expliquent par sa

structure tridimensionnelle mais aussi par ses récepteurs aux intégrines cellulaires, aux facteurs de croissances plaquettaires et leucocytaires emprisonnés dans ce réseau.

L'association de cette matrice provisoire de fibrine et de ces récepteurs comme la fibronectine stimule l'afflux des monocytes, des fibroblastes et des cellules endothéliales.

Sur le plan immunitaire, les fibrinopeptides, issus de la fibrinolyse de la matrice par la plasmine, sont de puissants chémo-attractants pour les neutrophiles et les monocytes. L'action de ces cellules et molécules sur le caillot enclenche la phase de remodelage de la matrice fibrinaire pour en faire un tissu de granulation qui aboutira en tissu conjonctif mature.²²

En conclusion : le réseau de fibrine organise et attire l'ensemble des éléments nécessaires pour déclencher les prochaines phases de la cicatrisation.

2.1.2.1.3. Fibrine et angiogénèse

L'angiogénèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins par les cellules endothéliales qui viennent des vaisseaux résiduels.

Un modèle permet d'étudier les mécanismes de l'angiogénèse : les chercheurs incorporent des cellules endothéliales de microvaisseaux humains dans une matrice tridimensionnelle de fibrine et observent la formation de structures tubulaires de type capillaire.²³ Ces dernières sont visibles dès le 2^{ème} ou 3^{ème} jour puis s'étendent dans le gel de fibrine en 5 à 10 jours.

L'étude au microscope de ces gels de fibrine, révèle une dégradation progressive de ce réseau synchronisé avec une colonisation par les cellules endothéliales. Cela suggère que de nombreux processus de protéolyse sont menés par ces cellules.

Ce modèle permet aussi de mettre en évidence l'influence de la structure tridimensionnelle de la matrice fibrinaire sur l'angiogénèse.

Dans une étude, Van Hinsbergh²⁴ compare le comportement des cellules endothéliales dans des gels de fibrine de structure rigide, souple et intermédiaire in vitro. Il montre qu'avec une induction de type FGF/ TNF α ou de type VEGF/ TNF α , la croissance des capillaires est plus importante dans les gels de fibrine souples que dans les gels rigides. En revanche, ces structures sont plus stables dans un réseau plus rigide.

La stabilisation de la matrice est importante et recherchée par de nombreux cliniciens en chirurgie orale. Elle est permise par la transglutaminase tissulaire ou facteur XIIIa qui crée des liaisons covalentes entre les protéines matricielles.

²² Ibid.

²³ Ibid.

²⁴ Ibid.

Dans son étude, Haroon et al²⁵ administre in vivo de la transglutaminase tissulaire à des rats au niveau de plaies dermales dorsales. Il observe alors une plus forte densité de vaisseaux sanguins au bout de 3 jours. Il en conclut que la stabilisation du caillot améliore l'angiogénèse.

Collen et al²⁶ modifient la structure de la matrice de fibrine en ajoutant des héparinoïdes. Le réseau de fibrine devient plus rigide et la quantité de vaisseaux diminue. La formation de microvaisseaux est ralentie même si l'adhérence des cellules endothéliales n'est pas modifiée.

En conclusion : La structure spatiale de la fibrine est donc un élément déterminant de la progression de l'angiogénèse in vitro. Un réseau plus souple permet une meilleure prolifération des cellules endothéliales et donc favorise l'angiogénèse. A l'inverse la rigidité de la matrice le rend plus stable et donc un guide tissulaire à long terme. L'incorporation de protéines plasmatiques améliore la migration et la prolifération cellulaire au sein de cette matrice fibrinaire. L'ensemble des études décrites précédemment permettent de montrer que la vitesse et la qualité de l'angiogénèse dépendent de la structure de la matrice de fibrine, des molécules associées, et des protéases sécrétées par les cellules colonisatrices.

2.1.2.1.4. Fibrine et cellule épithéliomesenchymateuse

La matrice de fibrine permet une colonisation rapide et organisée de la zone lésée par les cellules endothéliales et les fibroblastes venus des tissus environnants.²⁷ Une fois installées, ces cellules peuvent remodeler et remplacer peu à peu la matrice par des éléments matriciels plus classiques comme le collagène de type 1. En parallèle le réseau vasculaire se développe pour irriguer le reste du site et apporter la plasmine nécessaire à la dégradation des dernières fibres du caillot sanguin.

2.1.2.1.5. Fibrine et cellules osseuses

Pour les sites intra-osseux les phénomènes sont différents. La matrice permet la colonisation du site par les ostéoblastes (du greffon ou du milieu) et les cellules endothéliales. Elle induirait aussi une réponse ostéogénique.

²⁵ Ibid.

²⁶ Ibid.

²⁷ Dohan et al., « De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique ».

En effet Gurevich et al²⁸ démontre en 2002 que le contact prolongé de cellules souches mésenchymateuses médullaires avec des fragments de fibrine induit la différenciation de ces dernières en cellules ostéogéniques. Cette propriété reste à approfondir.

2.1.2.2. Les leucocytes

Tout acte chirurgical est une intrusion dans le corps humain.

Les antigènes bactériens et les cytokines plaquettaires libérées attirent les leucocytes sentinelles présents dans le sang et les tissus environnants au niveau site lésé. Parmi ces cellules immunitaires, on retrouve les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les cellules dendritiques ou cellules présentatrices d'antigène. Ces trois types cellulaires font partis de la réponse immunitaire innée.

Les polynucléaires neutrophiles effectuent une déterision de la plaie et ont une action anti-infectieuse. Leur activation provoque une libération de médiateurs chimiques comme l'histamine et les cytokines pro-inflammatoires.

L'histamine entraîne une dilatation des vaisseaux sanguins environnants qui permet le passage par diapédèse de leucocytes plus volumineux (comme les monocytes et les macrophages ou encore des cellules dendritiques) dans l'exsudat plasmatique.

Les cytokines pro-inflammatoires servent au recrutement et à la prolifération des fibroblastes ou des kératynocytes dans le cas de la cicatrisation muqueuse.

Ils sécrètent également des enzymes protéolytiques participant à la fibrinolyse.

Les monocytes arrivent sur le site par chimiotactisme et se différencient en macrophages. Ils sont également une source de cytokines pro-inflammatoires qui amplifient la réponse immunitaire et stimulent la prolifération des fibroblastes.

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes. Après avoir phagocyté l'élément étranger, la cellule va présenter l'antigène aux lymphocytes T et B et ainsi activer l'immunité acquise ou adaptative.

Les lymphocytes T (LT) se différencient alors en LT4 mémoires et LT4 Helper qui libèrent des cytokines immunitaires ou interleukines pour activer les lymphocytes T8 et lymphocytes B. Les LT8 se multiplient et se différencient en LT cytotoxiques et LT mémoires.

²⁸ Gurevich et al., « Fibrin microbeads for isolating and growing bone marrow-derived progenitor cells capable of forming bone tissue ».

Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes qui sécrètent des anticorps spécifiques et en LT B mémoires.

2.1.2.3. Les hématies

Elles favorisent l'agrégation plaquettaire et la dégranulation en régulant leur sécrétion d'ATP et d'ADP. Leur morphologie s'en trouve modifiée, leur surface phospholipidique devient une surface pro-coagulante.

2.1.2.4. Les plaquettes

Les plaquettes se forment dans la moelle osseuse à partir des mégacaryocytes. Leur durée de vie est de 8 à 10 jours. Ce sont des cellules anucléées et discoïdes.

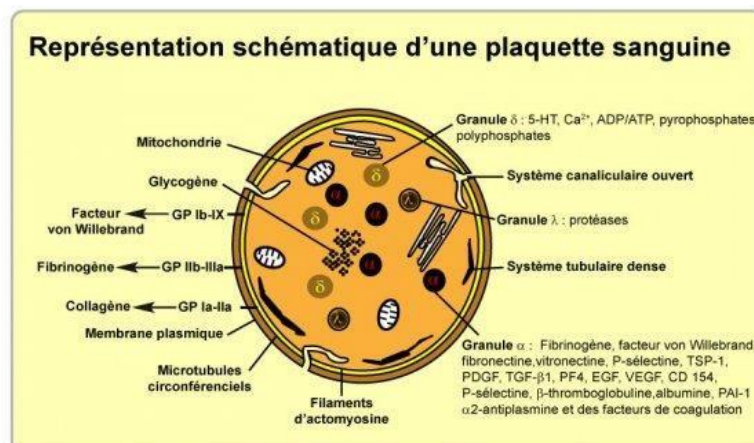
Dans leur cytoplasme, elles présentent de nombreux granules (les granules alpha et denses) dont le contenu est sécrété lors de leur activation.

Les granules α contiennent:

- des protéines spécifiques : β thromboglobuline et facteur IV plaquettaire.
- des protéines non spécifiques : fibronectine, vitronectine, fibrinogène, thrombospondine, facteur de Von willbrand(FVW), facteur de coagulation, des cytokines plaquettaires ou facteurs de croissance (PDGF, TGF β 1 , EGF, VEGF etc...), facteurs de la fibrinolyse, immunoglobulines.

Les granules denses contiennent de nombreuses substances dont l'ADP (acide adénosine disphosphoriques), du calcium, de la sérotonine, du thromboxane A2 et des polyphosphates.

Figure 9 : Représentation schématique d'une plaquette sanguine



Source : Démarchez, *L'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse*, 2014.

L'adhésion des plaquettes aux cellules sous endothéliales de la zone lésée par leurs récepteurs au facteur de VW (facteur tissulaire) et au collagène entraîne l'activation des plaquettes:

- elles deviennent sphériques et émettent des pseudopodes pour favoriser l'étalement et l'adhérence à la paroi lésée.²⁹
- les granules fusionnent avec la membrane plasmique et l'ensemble des protéines qu'ils contiennent est libéré.

Il s'en suit une activation et une aggrégation en cascade de toutes les plaquettes présentes sur le site.

La membrane plasmique de ces dernières comporte de nombreux autres récepteurs à des agonistes solubles. Ces derniers sont également sécrétés par les plaquettes activées, comme l'ADP et la thrombine, qui entretiennent cette phase d'activation et permettent le maintien du clou plaquettaire.

Les plaquettes participent également au déclenchement de la phase de coagulation en activant les deux voies de l'hémostase secondaire et permettent la formation de fibrine.

D'une part, les polyphosphates des granules denses, sécrétés lors de l'activation plaquettaire, sont des activateurs de la voie intrinsèque ou phase de contact de la coagulation.

D'autre part des cofacteurs apparaissent à la surface membranaire des plaquettes suite à leur activation et sont nécessaires à la liaison des facteurs de coagulation extrinsèque.

Le réseau fibrinaire obtenu consolide le caillot et crée des liaisons irréversibles entre les cellules comme nous l'avons vu précédemment.

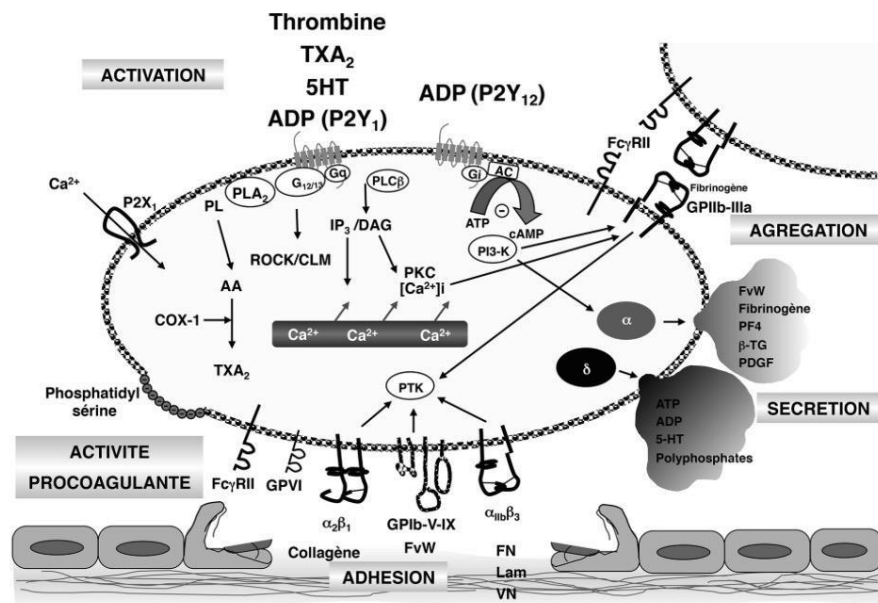
Les plaquettes influencent également le système immunitaire et inflammatoire.

Les plaquettes activées exposent la P-sélectine à leur membrane ce qui leur permet de fixer les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les cellules dendritiques au niveau de la plaie. De plus, elles exposent du CD40L, puissant activateur des réponses immunitaires et de l'endothélium vasculaire. Elles sécrètent de nombreuses chémokines, responsables du recrutement des leucocytes, et de cytokines (ou facteurs de croissances). Ces dernières sont responsables de l'activation, de la multiplication et de la différenciation de plusieurs types cellulaires.

Pour conclure, les plaquettes agissent sur les phénomènes hémostatiques inflammatoires et immunitaires au sein d'une zone lésée.

²⁹ Gachet, « Molecular mechanisms of platelet activation ».

Figure 10 : schéma des grandes voies de l'activation des plaquettes



Source : Gachet C, dans « Molecular mechanisms of platelet activation », 2013.

2.1.2.5. Les facteurs de croissance

Certaines cytokines à spectre large sont appelées facteurs de croissance.

Les cytokines ³⁰ sont des peptides de petites tailles dont la fonction première est la communication intercellulaire. Leur mode d'action est autocrine, paracrine et rarement endocrine. Elles sont produites en grande quantité par tous les types cellulaires.

Chaque réaction cellulaire aux messages moléculaires dépend de l'état de différenciation, l'état de développement, et du milieu matriciel et cellulaire dans lequel elle se trouve. L'action coordonnée dans le temps de plusieurs de ces cytokines peut engendrer des réponses diverses. Selon ces différents critères, une cytokine peut stimuler la prolifération comme l'apoptose. Comme le dit Dohan,³¹ en 2005: « Les cytokines ne sont que les mots du langage cellulaire. Elles peuvent tout dire et son contraire ».

C'est pourquoi les informations de la matrice de fibrine sont un référentiel incontournable puisque tout phénomène de cicatrisation commence par un caillot de fibrine.

Nous allons évoquer dans les prochains paragraphes les principales cytokines plaquettaires et immunitaires présentes dans le PRF, intervenant sur la cicatrisation des tissus osseux et muqueux.

³⁰ Dohan et al., « Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features ».

³¹ Dohan et al., « De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique ».

2.1.2.5.1. Les principales cytokines plaquettaires³²

→ **TGF β-1 (transforming growth factor)**

Le TGF β-1 fait partie de la grande famille de TGF β.³³ Il induit la synthèse massive de molécules matricielles (le collagène de type I et la fibronectine) et limite l'inflammation. Il en résulte une cicatrisation fibreuse. C'est une cytokine très puissante dont les effets varient en fonction de sa quantité, de son environnement matricielle et du type cellulaire où il se trouve.

D'après une étude in vivo de 2002,³⁴ il permet la prolifération des pré-ostéoblastes et inhibe l'apoptose des ostéoblastes matures.

→ **PDGF (platelet derived growth factor)**

Ce facteur joue donc un rôle essentiel de régulateur dans la migration, la prolifération et la survie des cellules de la lignée mésenchymateuse.³⁵ Il initie et influence la migration et la prolifération cellulaire par son effet chimiotactique sur les cellules souches mésenchymateuses, les ostéoblastes, les macrophages et les fibroblastes.

Une étude récente semble mettre en évidence son rôle majeur dans le déclenchement de la régénération parodontale.³⁶

→ **IGF (insulin-like growth factors)**

Il est considéré comme l'agent protecteur des cellules. IGF I et II sont des régulateurs positifs de la prolifération et de la différenciation cellulaire notamment pour les ostéoblastes. IGF-1 induit des signaux de survie protégeant les cellules de l'apoptose.³⁷

→ **EGF (L'Epithelial growth factor)**

L'Epithelial growth factor est une cytokine de croissance et de différenciation pour les cellules du tissu ectodermique. Elle stimule donc la cicatrisation épidermique.

³² Dohan et al., « Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features ».

³³ Ibid.

³⁴ Sowa et al., « Activations of ERK1/2 and JNK by transforming growth factor beta negatively regulate Smad3-induced alkaline phosphatase activity and mineralization in mouse osteoblastic cells ».

³⁵ Dohan et al., « Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features ».

³⁶ Chong et al., « Controlling the Proliferation and Differentiation Stages to Initiate Periodontal Regeneration ».

³⁷ Butt, Firth, et Baxter, « The IGF axis and programmed cell death ».

→PD -ECGF (platelet derived endothelial cell growth factor)

De même, cette cytokine n'agit que sur les cellules épithéliales.

En conclusion, les cytokines plaquettaires ont pour objectif de stimuler la colonisation du site lésé par les populations cellulaires nécessaires à son remodelage: les leucocytes, les cellules endothéliales, les fibroblastes, et les cellules mésenchymateuses environnantes.

2.1.2.5.2. Les principales cytokines immunitaires

- **Les 3 principales Cytokines pro-inflammatoires.**

→TNF α (Tumor Necrosis Factor)

Le TNF α est l'une des premières cytokines produites par les leucocytes dans la cascade inflammatoire. Il active les monocytes, augmente la phagocytose, amplifie le pouvoir cytotoxique des neutrophiles et stimule le remodelage par les fibroblastes.

Son expression est régulé par des interleukines (dont IL6) et TGF β . A l'inverse il exerce un rétro contrôle sur la sécrétion de ces molécules.

→IL-6

C'est un facteur de différenciation des lymphocytes B et T. Elle amplifie les signaux transmis aux cellules de l'immunité par la maturation des lymphocytes B en plasmocytes qui démultiplie la production d'anticorps.

Cette interleukine est produite principalement par les monocytes, les cellules endothéliales, et les fibroblastes. Sa sécrétion est stimulée par les endotoxines bactériennes, et certaines cytokines immunitaires et plaquettaires.

→IL-1 β

L'interleukine 1 est produite par les kératinocytes, les cellules de l'immunité innée, les fibroblastes, et les cellules endothéliales. Sa synthèse est en partie influencée par les endotoxines bactériennes et le TNF α .

On retrouve deux formes d'interleukine 1 : α et β . L'IL-1 β est la forme la plus sécrétée.

Sa principale activité est la stimulation des lymphocytes T helper.

En combinaison avec le TNF α , elle active également les ostéoclastes, favorise la lyse osseuse et participe ainsi au remodelage tissulaire.

- **Les 2 cytokines (ci-après) favorisent la phase de remodelage**

→IL-4

Elle est produite par les lymphocytes T4. Cette cytokine est un modérateur de l'inflammation. Elle augmente la synthèse de fibrilles de collagène par les fibroblastes, limite la production de métalloprotéinases, enzymes protéolytiques, et de la prostaglandine E2 (PGE2), agent inflammatoire.³⁸

Elle participe donc plutôt à la reconstruction tissulaire.

→VEGF

C'est le facteur de croissance vasculaire le plus puissant, le plus connu et le plus présent lors des phénomènes d'angiogénèse. La combinaison de ses isoformes suffit à déclencher la formation de nouveaux vaisseaux. Il stimule l'ensemble des étapes de croissances des cellules endothéliales c'est à dire leur prolifération, leur migration, leur spécialisation et leur survie.

L'ensemble de ces acteurs permet de mieux comprendre le rôle du caillot sanguin dans l'initiation de la cicatrisation par conséquent l'influence du PRF sur ces phénomènes.

2.2. La préparation du PRF

2.2.1. Le protocole de préparation

Le PRF se définit comme un caillot de fibrine riche en plaquettes obtenu à partir du sang total. Il correspond à un mécanisme biologique naturel amplifié de manière artificielle: la polymérisation de la fibrine au cours de l'hémostase.

Le protocole de préparation du PRF est décrit en 2001³⁹ par le Dr Choukroun.

Dans des tubes secs de 10 ml, il prélève à un patient du sang veineux sans anticoagulant ou gélifiant dans des conditions d'asepsies optimales. Une fois le sang recueilli, il est immédiatement centrifugé à 3000 tours/min pendant 10 min. Si le sang n'est pas centrifugé immédiatement, la coagulation débute de manière diffuse et le caillot formé est inutilisable. Les tubes de sang sont collectés selon un nombre pair, de 2 à 8 prélèvements, placés face à face afin d'équilibrer le rotor de la centrifugeuse et obtenir des préparations uniformes. Différents temps

³⁸ Dohan et al., « De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique ».

³⁹ Choukroun et al., « Une opportunité en paro-implantologie : le PRF ».

et vitesses de centrifugation ont été proposés et validés ces dernières années dans plusieurs études pour préparer du PRF.

Tableau 1: Temps et vitesses de centrifugation proposés par différents auteurs.⁴⁰

Vitesse de centrifugation (rpm)	Temps (min)	Références
3,000	10	Dohan et al. (2010)
2,700	12	Raja and Naidu (2008)
2,500	10	Choukroun et al. (2006)
3,000	12	Tsai et al. (2009)

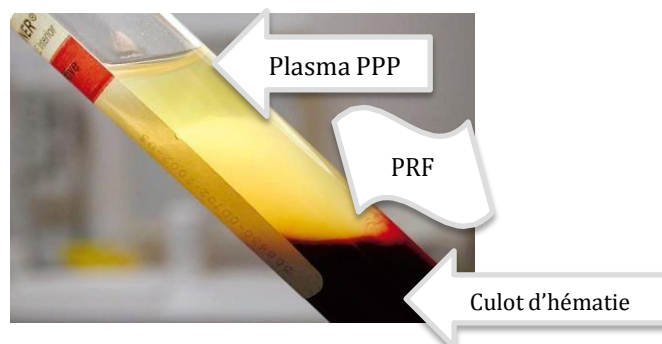
Source : Kumar et Shubhashini, « Platelet Rich Fibrin : a new paradigm in periodontal regeneration », 2013

Ces différences de préparation du PRF rendent les études difficilement comparables et alimentent les doutes sur ses propriétés. Le Dr Dohan informe dans un article de 2010, sur le risque de variations des résultats cliniques si le protocole standard de préparation du PRF n'est pas respecté.⁴¹

A la fin de la centrifugation, trois phases distinctes apparaissent :

- en bas du tube, se concentrent les hématies
- en haut, le plasma acellulaire ou plasma pauvre en plaquette
- et entre les deux, le caillot de fibrine ou PRF.

Figure 11: Après la centrifugation, trois fractions identifiables: en haut le plasma pauvre en plaquette (PPP), en bas le culot d'hématie et au centre le caillot de fibrine, le PRF.



Source : UAB- Pro-implant

⁴⁰ Kumar et Shubhashini, « Platelet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration ».

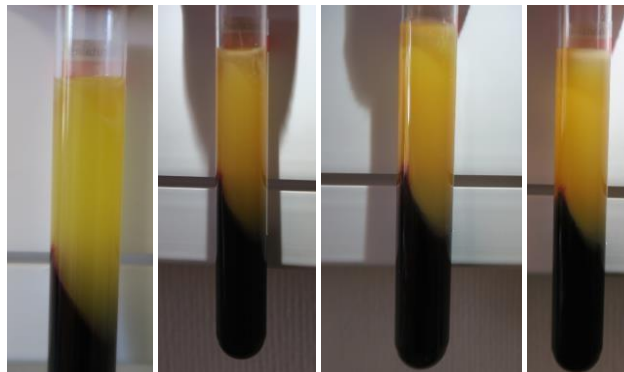
⁴¹ Dohan Ehrenfest et al., « Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane ».

2.2.1.1. Récupération du caillot

Le caillot de PRF obtenu est extrait du tube à l'aide d'une précelle stérile et est séparé du culot d'hématies, en dessous de l'interface par effleurement d'une lame de bistouri ou d'une paire de ciseaux.

Si le PRF n'est pas extrait immédiatement du tube, après 10 min, nous observons une augmentation de la partie acellulaire. L'une des hypothèses de cette augmentation est que le PRF libère un exsudat plasmatique riche en facteurs de croissance⁴². La composition moléculaire du PRF extrait de manière retardée est donc diminuée (illustrations ci-dessous figure 10). La deuxième hypothèse associée serait que le caillot de PRF s'enfoncerait dans le culot d'hématies par pesanteur. Ainsi le PRF serait en théorie de moins bonne composition.

Figure 12: Photos des tubes après centrifugation : PRF à T0, après 10 min, après 20 min et après 30 min



Source : Auteur, 2016

2.2.1.2. Obtention du PRF sous trois formes

Le PRF peut s'utiliser:

- Sous forme de **caillot** naturellement obtenu à la fin de la centrifugation.

Figure 13: photo du caillot de PRF

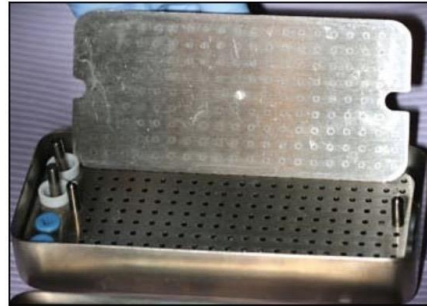


Source: Auteur, 2016.

⁴² Dohan Ehrenfest et al., « Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies ».

- Sous forme de **membrane**: Elle est obtenue par compression douce du caillot de PRF entre deux compresses stériles ou à l'aide de la boîte de PRF. Cette boîte est composée d'une grille sur laquelle on dépose le caillot qu'on compresse selon une épaisseur d'environ 1 mm. En dessous de cette grille, un compartiment permet de récupérer l'exsudat, riche en facteurs de croissance.

Figure 14: boîte de PRF

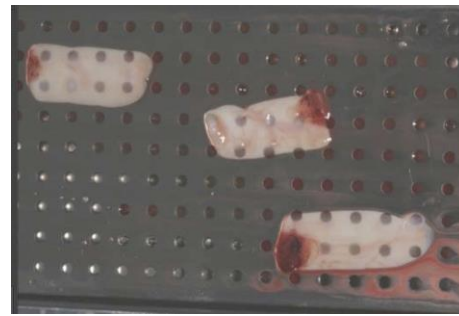


Source : Toffler et al, « Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu », 2009.

Figure 15 : 2 photos de membranes de PRF



Le caillot de PRF compressé entre deux compresses donne une membrane de PRF (source personnelle).



3 caillots de PRF compressé à l'aide la boîte de PRF donnant trois membranes de PRF d'épaisseur constante. (Source : « Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the Reconstructive Surgery Milieu » de M Toffler et al en 2009¹).

- Sous forme de « **plug** » ou **disque de PRF** de 1 cm de diamètre : le caillot est compressé doucement par un piston fourni dans la boîte de PRF, en général utilisé pour combler les alvéoles d'extractions.

Figure 16: matériel pour préparer un plug de PRF



Présentation de pistons utilisés pour compresser doucement les caillots de PRF



Présentation du « plug » de PRF¹

Source : Toffler et al., « Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu », 2009

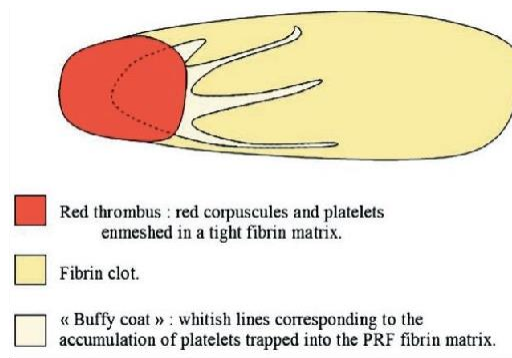
2.3. Principe du PRF

Le principe de formation du Platelet Rich Fibrin repose :

- d'une part sur la polymérisation naturelle du fibrinogène soluble par la thrombine circulante lors de la centrifugation, permettant d'obtenir un réseau tridimensionnel⁴³ de fibrine bien organisé.
- d'autre part sur l'activation des plaquettes au contact des parois du tube qui provoque leur dégranulation et initie la cascade de réactions de la coagulation. Les facteurs de croissance⁴⁴ libérés suite à l'activation des plaquettes sont piégés dans les mailles du réseau de fibrine en cours de formation.

2.4. Structure et composition du PRF

Figure 17: schéma du caillot de PRF



Source : Dohan Ehrenfest et al., « Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin clot and membrane », 2010.

⁴³ Dohan Ehrenfest et al., « Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane ».

⁴⁴ Dohan Ehrenfest et al., « Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies ».

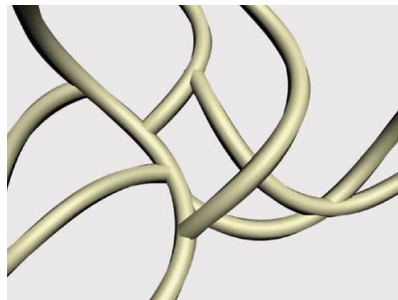
Le caillot de PRF est composé lui même de trois parties : le culot d'hématie résiduel, le caillot de fibrine à proprement parlé et entre les deux le buffy coat. Ce dernier est conservé lors des chirurgies car elle contient la majorité des éléments cellulaires et moléculaires emprisonnées dans le réseau de fibrine.

Nous allons exposer quelques études qui ont permis de déterminer l'architecture du PRF.

- **STRUCTURE DU RESEAU FIBRINAIRE DU PRF**

Le mode de gélification du réseau de fibrine⁴⁵ influence l'architecture et la composition du PRF. Dans le PRF la faible concentration de thrombine permet un assemblage des fibrilles de fibrine par des jonctions trimoléculaires ou équilatérales. Il en résulte un réseau de fibrine souple, en filet favorisant la migration cellulaire et l'emprisonnement des cytokines. Cette structure tridimensionnelle rend les membranes à la fois élastiques et résistantes, idéale pour la migration cellulaire.

Figure 18: Modélisation théorique en images de synthèse de jonctions équilatérales



Source : Dohan et al., « De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique », 2005

A l'inverse dans le PRP, l'ajout d'une forte concentration en thrombine crée des jonctions plus étroites et un réseau rigide qui n'autorise pas la migration cellulaire.

- **COMPOSITION CELLULAIRE ET STRUCTURE**

En 2010 Dohan et al⁴⁶ publient une étude in vitro dans laquelle ils analysent de manière détaillée la composition et la structure du PRF. Pour cela, ils comparent la composition du PRF (sous forme de caillot et de membrane) à la composition du sang.

⁴⁵ Dohan et al., « Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution ».

⁴⁶ Dohan Ehrenfest et al., « Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane ».

Ils effectuent 11 prélèvements par patient sur 10 hommes âgés de 50 à 55 ans. Pour chaque patient :

- 1 tube sert de tube contrôle. Des anticoagulants sont ajoutés au prélèvement.
- Les 1 autres tubes du groupe test sont utilisés pour obtenir du PRF.

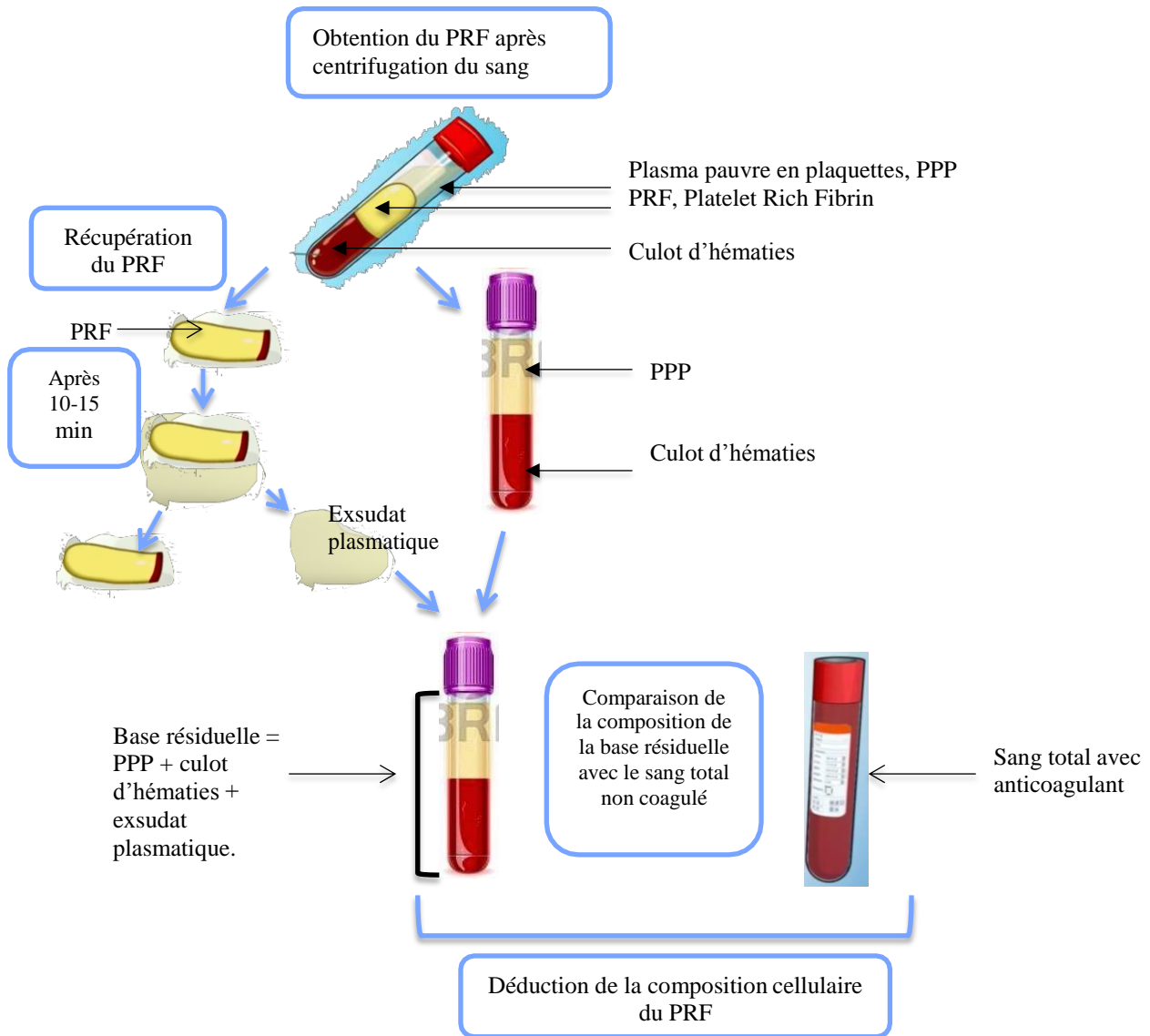
Ils évaluent également l'influence du matériel et du type de préparation du PRF sur sa qualité en variant le type de tubes utilisés et la méthode de récupération de l'exsudat du PRF (forcée ou douce). A partir des caillots de PRF obtenus, ils organisent deux méthodes de récupération de leur exsudat :

- l'une par compression forcée, par une cuillère en métal
- l'autre où le caillot est laissé dans une cupule 10 min pour libérer progressivement son exsudat.

Les moyens mis en œuvre pour déterminer la composition cellulaire et la structure du PRF sont :

- le comptage hématologique, qui se fait sur le groupe contrôle et la base résiduelle récupérée du groupe test (constituée du PPP + culot d'hématies + exsudat recueilli selon les deux méthodes). Par analogie, ils en déduisent la composition du PRF.

Figure 19: schéma pour déterminer la composition cellulaire du PRF



Source : Auteur

- Les Microscope Electronique à Balayage (MEB) et microscope optique, qui sont utilisés pour observer les structures des membranes et des caillots de PRF.

Les auteurs constatent que le matériau du tube et la méthode de préparation du PRF n'influencent pas sa composition de manière significative.

Dans la base résiduelle, la quantité de leucocytes présents est deux fois moins importante que celle contenue dans le sang non coagulé. De plus, les plaquettes sont quasiment absentes de la base résiduelle.

Les auteurs en concluent que la moitié des leucocytes, et que la quasi totalité des plaquettes du sang prélevé sont piégés dans le caillot de PRF.

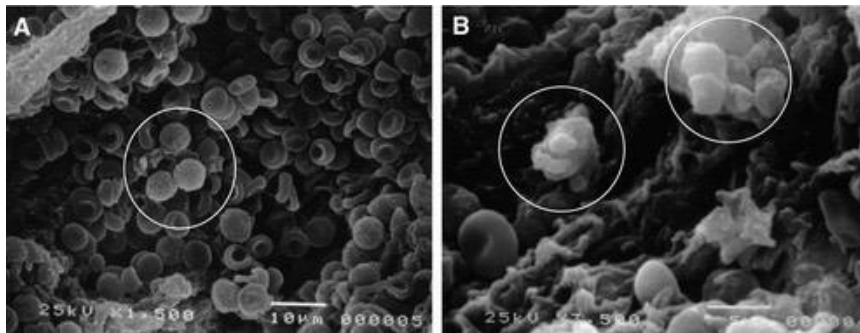
Aux microscopes optiques les analyses des caillots et membranes de PRF confirment la présence très dense de plaquettes et de leucocytes au niveau du « buffy coat ».

Au MEB, au niveau de cette interface de 2-3 mm, la structure de la fibrine est très souple et la majorité des leucocytes et des plaquettes s'y entremêlent.

Figure 20⁴⁷ : observation au MEB du buffy coat

A) au MEB, on observe un enchevêtrement d'hématies et de leucocytes. Les leucocytes ont une structure sphérique avec une surface irrégulière (cercles blancs). La plupart semblent de petites tailles (entre 6 à 8 µm de diamètre) et, par conséquent ce sont principalement des lymphocytes.

B) Les plaquettes sont souvent enchevêtrés dans le réseau de fibrine mais forment aussi des agrégats (cercles blancs) qui ont été facilement identifiées. (Grossissement original: A, × 1500; B, × 3500).



Source : Dohan Ehrenfest et al., « Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's Platelet-Rich Fibrin clot and membrane », 2010.

Dans le réseau de fibrine, à proprement dit, deux aires sont observées:

- Une première où la fibrine devient plus dense et mature avec quelques hématies éparses dans le réseau (les auteurs considèrent que la présence d'hématies à ce niveau est due à la manipulation du caillot).
- Une deuxième où les plaquettes et la fibrine forment de multiples agrégats très denses produits lors de la phase d'agrégation plaquettaire et de la coagulation.

Plus on s'éloigne du buffy coat plus les cellules sont regroupées selon un axe central et centrifuge. La structure fibrillaire du caillot est bien organisée, dense et solide ce qui maintient ces éléments cellulaires.

⁴⁷ Dohan Ehrenfest et al., « Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies ».

La compression du caillot entraîne la condensation plus importante des brins de fibrine et renforce le réseau. Cela pourrait retarder la résorption de la membrane et jouer sur les propriétés de cicatrisation du PRF.

Dans cette étude, la structure et l'organisation des couches du caillot sont similaires d'un caillot à l'autre indépendamment des patients, des tubes et de la méthode de compression choisie.

- **COMPOSITION EN CYTOKINES**

En 2004 Dohan et ses collaborateurs⁴⁸ soulèvent deux hypothèses dans leurs études pour définir la composition du PRF et son fonctionnement physiologique:

- La première est que les éléments cellulaires tels que les leucocytes, les hématies et les plaquettes ainsi que leurs cytokines restent piégés dans le caillot en cours de formation.
- La seconde est que ces éléments sont libérés progressivement dans le milieu environnant selon le remodelage matriciel.

Pour tester ces hypothèses, les auteurs comparent le profil de sécrétion de nombreuses cytokines initiateuses de la cicatrisation tels que TGFβ-1, TNF-α et VEGF par dosage ELISA. Ils ne trouvent pas de différences significatives entre la concentration des cytokines dans le plasma acellulaire et celle de l'exsudat du PRF. Ces concentrations sont inférieures à celles du sang coagulé. Ils en concluent que des cytokines restent piégées dans le PRF à partir de cette simple donnée.

Ensuite, ils comparent les concentrations en cytokines de l'exsudat du PRF et du PRP (à partir des données de la littérature). Ils retrouvent une concentration inférieure dans l'exsudat du PRF par rapport au PRP. Mais rien ne précise qu'ils comparent les concentrations en cytokines dans l'exsudat du PRP par rapport à l'exsudat du PRF. Les auteurs suggèrent tout de même que ces facteurs de croissance sont fixés à la fibrine. La libération progressive de ces cytokines dépend alors de la dénudation des brins de fibrine lors de la phase de remodelage tissulaire.

Dans ses recommandations de 2011, la SFPIO⁴⁹ réfute les conclusions de cette étude, fondées sur une extrapolation des résultats. Pour elle, Dohan et al ont seulement démontré que la concentration en cytokines dans l'exsudat du caillot de PRF est significativement inférieure à celle du PRP.

Cette étude ne permet pas de montrer qu'il persiste des cytokines fixées au réseau de fibrine du PRF ni qu'elles sont libérées progressivement. A partir de ces seules informations, la SFPIO ne recommande pas l'utilisation du PRF.

⁴⁸ Dohan et al., « De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique ».

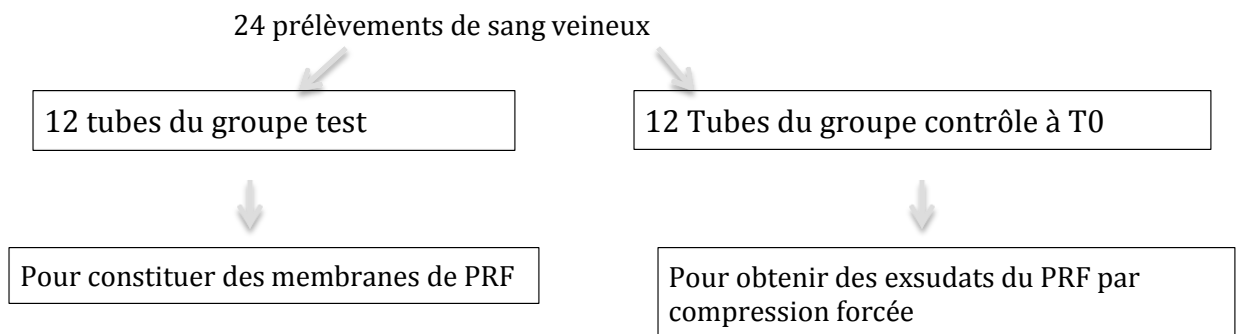
⁴⁹ Nisand, « Position de la sfpio sur le prf ».

Cependant dans son étude de 2008 le Dr Dohan démontre bien la présence de cytokines dans le PRF.

Dans cette étude *in vitro*,⁵⁰ le Dr Dohan confirme les hypothèses publiées en 2004.

À partir de 4 donneurs sains, ils effectuent des prélèvements, 6 par sujet. Ils étudient la quantité et la cinétique de libération de certaines cytokines (TGFβ-1, PDGF-AB, et VEGF) ainsi que d'une glycoprotéine matricielle (la thrombospondine-1), stabilisatrice du caillot du PRF, par dosage ELISA.

Figure 21: schéma de la stratégie de l'étude



Source : Auteur, d'après Dohan Ehrenfest et al., « Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies ».

Les mesures sur le groupe test sont faites à des moments déterminés : 20 mn, 1H, 4H, 2 jours, 3 jours, 5 jours, 7 jours.

Les résultats montrent des taux significatifs de cytokines dans le PRF pour toutes les mesures jusqu'au 7ème jour.

- Les taux de PDGF-AB présents dans l'exsudat à J7 sont légèrement supérieurs à ceux trouvés dans l'exsudat extraite à T0. Cette faible différence s'explique par la sécrétion presque exclusive de cette cytokine par les plaquettes et la petite taille de cette molécule. Ainsi, lors de l'extraction forcée à T0, cette cytokine passe au travers des mailles du filet de fibrine.
- Les taux de TGFβ-1 et de VEGF présents dans les exsudats à J7 sont fortement supérieurs à ceux recueillis dans les exsudats à T0. Pourtant la petite taille de ces molécules devrait faciliter leur extraction du caillot lors de la compression forcée à T0. Ils concluent alors que les plaquettes ne sont pas les seules à en produire. Ils identifient les leucocytes activés, présents également en grande quantité dans le caillot, qui participent également à la libération de ces molécules.

⁵⁰ Dohan Ehrenfest et al., « Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies ».

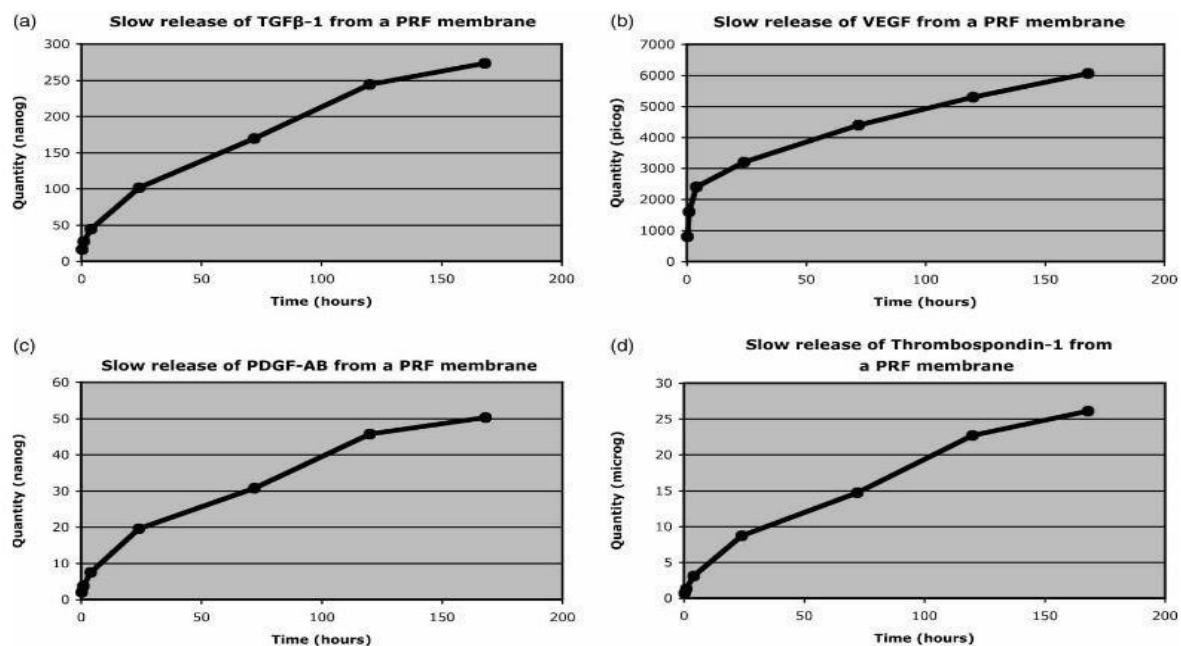
- La quantité de TSP-1 extraite initialement est significativement inférieure à la quantité recueillie au bout de 7 jours. Il est donc difficile de l'extraire du caillot à T0 car c'est une molécule grande et lourde, également connue pour être fortement fixée à la fibrine et aux plaquettes. La plus grande libération de cette glycoprotéine au bout de 7 jours est expliquée par la résorption quasi totale de la membrane de PRF.

En ce qui concerne la cinétique de libération de ces molécules, elle est lente et spécifique à chacune :

- TGF β -1, PDGF-AB, et TSP-1 sont libérées rapidement les premières 24 heures, puis tout au long des 7 jours de manière plus lente, constante et significative.
- VEGF se différencie des autres par une libération très forte dès les 4 premières heures pour ensuite ralentir, tout en restant constante et significative.

Figure 22 : Profils de libération des cytokines d'une membrane de PRF pendant 7 jours.

Les valeurs sont exprimées comme une quantité cumulative moyenne des molécules à des temps précis⁵¹



Source : Dohan Ehrenfest et al., « Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) », 2009.

D'autres études in vitro⁵² sur le PRF confirment les résultats publiés par l'équipe de Dohan et Choukroun. Par exemple, l'étude de He et al⁵³ montrent une libération graduelle de PDGF (platelet derived growth factor) et de TGF (transforming growth factor) pendant 28 jours.

⁵¹ Ibid.

En conclusion, les éléments cellulaires et moléculaires sont bien piégés au sein du réseau de fibrine.

Les plaquettes et les leucocytes produisent un taux significatif de cytokines. Leur libération est lente et progressive suivant le remodelage et la destruction du réseau. In vitro, la cinétique de libération des cytokines plaquettaires et leucocytaires s'effectue sur une durée de 7 à 28 jours. Plus les cytokines persistent dans les tissus, plus elles ont une action de longue durée sur leur environnement, et sur le remodelage tissulaire.

2.5. Principe d'activation des plaquettes et de la coagulation in vitro⁵⁴

L'activation plaquettaire et le déclenchement du processus de coagulation s'effectuent lors de la centrifugation des tubes. Nous allons expliquer comment ces réactions se produisent.

Chaque milieu et matériau possèdent *une énergie de surface*. Cette énergie crée des relations dynamiques entre deux milieux différents. Toute réaction commence par une phase de contact. Cette étape initiale de contact entre les milieux initie et amplifie l'activation des systèmes protéiques plasmatiques et cellulaires.

Ainsi la centrifugation permet de multiplier ces phases de contact entre les cellules et les molécules du sang avec le verre. Le choc de ces éléments permet leur adhésion à la surface et donc leur activation.

2.6. Paramètres influençant la consistance du PRF

2.6.1. La vitesse et le temps de centrifugation

La centrifugeuse est un appareil permettant de décanter les différentes particules suspendues dans une solution liquide. Elle n'est pas considérée comme une méthode de séparation précise et fiable. En théorie, les hématies se retrouvent au fond du tube, les plaquettes devraient se localiser dans la zone intermédiaire, tandis que le fibrinogène, les cytokines, la fibronectine et les facteurs de coagulation devraient se trouver dans le plasma acellulaire.

⁵² Zumstein et al., « Leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) for long-term delivery of growth factor in rotator cuff repair: review, preliminary results and future directions »; Schär et al., « Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro ».

⁵³ He et al., « A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro ».

⁵⁴ Guibaud, Forestier, et Janvier, « Hémocompatibilité et biomatériaux ».

Pourtant lors de la préparation du PRF, la répartition des composants n'obéit pas à cette théorie. Les cytokines et certaines cellules sont piégées au sein du caillot de fibrine en formation.

Les paramètres de centrifugation influencent la consistance du PRF. L'augmentation de la force (vitesse et temps) de centrifugation risque d'exclure certaines particules et cellules du PRF. Certains auteurs⁵⁵ ont justement testé différentes vitesses et temps de centrifugation, et ont obtenu plusieurs types de PRF.

En 2010,⁵⁶ l'équipe du Dr Choukroun conseille donc de suivre son protocole pour d'obtenir la structure et la composition optimale du PRF.

En 2013, l'équipe de Tunali expérimente différentes préparations de concentrés plaquettaires qu'il nomme T-PRF.

En 2014, le Dr Choukroun développe 3 nouvelles formes de PRF : A-PRF, A-PRF+, et I-PRF que nous allons vous présenter dans les prochaines parties.

2.6.1.1. Le T-PRF

Les chercheurs varient les paramètres de centrifugation afin de former le caillot le plus organisé et le plus susceptible de piéger des composants cellulaires et moléculaires. Dans une étude prospective in vivo de Tunali et al⁵⁷ cherchent à trouver la meilleure préparation de PRF, qu'ils testent sur 11 lapins, pour traiter des défauts intra-osseux. Ils le nomment T -PRF pour le Titane des tubes de prélèvement utilisés car les anglo-saxons supposent que des particules de verre des tubes standards persistent dans le caillot, ce qui seraient iatrogènes pour le patient.

Résultats des différentes préparations :

Pour rappel, les recommandations de préparation du PRF selon Choukroun sont de 3000 rpm pendant 10 min chez l'homme.

Sur les lapins :

⁵⁵ Tunali et al., « In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate ».

⁵⁶ Dohan Ehrenfest et al., « Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane ».

⁵⁷ Tunali et al., « In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate ».

Tableau 2: résultats histologiques des différentes préparations de T-PRF.

Types de préparations	Résultats
<ul style="list-style-type: none"> - 3000 rpm pendant 10 et 15 min - 3500 rpm pendant 10 min 	<p>Le T-PRF semble immature cliniquement.</p> <ul style="list-style-type: none"> - le réseau de fibrine est frêle, - les globules rouges semblent liés ensemble, - les plaquettes semblent agrégées entre elles au lieu d'être emmêlées dans le réseau de fibrine, trop lâche et trop fragile pour retenir les cellules.
A 3500 rpm pendant 15 min	<ul style="list-style-type: none"> - le caillot de fibrine est mature, - les plaquettes semblent emmêlées dans le réseau
A 4000 rpm pendant 10 et 15 min	<ul style="list-style-type: none"> - une structure fibrillaire déchirée, - pas de réseau de fibrine, - des érythrocytes reconnaissables - et des plaquettes fractionnées, elles forment un gel qui crée une structure de colle.

Source : Auteur d'après Tunali et al., « In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF) », 2013

En conclusion, dans cette étude, ils trouvent une composition optimale et stable de PRF avec une centrifugation à 3500 rpm en 15 Min. Ils ont aussi testé le T-PRF sur la régénération osseuse au niveau de lésions mandibulaires mais cette étude présente de nombreux biais : pas de groupe contrôle, un échantillon insuffisant, des lésions osseuses non comparables, aucune réévaluation par des statisticiens extérieurs, pas de double aveugle, ni de comparaison avec le PRF standard. De plus Dohan préconise de tester le PRF uniquement sur le singe, car beaucoup d'études sur les animaux ont montré des résultats contradictoires. Les effets du PRF étant dose-dépendants, les animaux de petites tailles ne sont pas de bons modèles pour tester le PRF. D'autres études sont donc nécessaires pour affirmer l'efficacité du T-PRF.

2.6.1.2. Le A-PRF (Advanced-PRF)

D'autres préparations de PRF voient le jour en 2014. Le Dr Choukroun propose une version évoluée du PRF qu'il nomme Advanced PRF.

L'étude de Ghanaati S⁵⁸ compare les composants et l'architecture du **A-PRF** avec le PRF standard. Dans cette étude, les protocoles de préparation de ces concentrés sont : **A-PRF** « 1500 rpm pendant 14 minutes », et PRF standard « 2700 rpm en 12 minutes ».

4 volontaires, âgés de 18 à 60 ans, intègrent l'étude. Ils prélèvent et centrifugent 4 tubes de sang par personne.

Des mesures histomorphométriques et des analyses histologiques des échantillons permettent de mettre en évidence les effets de la force centrifuge sur la distribution cellulaire et d'identifier les cellules présentes, utiles pour la cicatrisation et la régénération tissulaire.

Résultats :

Dans le A-PRF, ils trouvent:

- une plus grande concentration de plaquettes dans le buffy coat.
- **une répartition plus uniforme des polynucléaires neutrophiles.**

Cette nouvelle répartition des neutrophiles pourrait influencer les propriétés du PRF.

Mais d'autres études sont nécessaires pour valider ces résultats et expliquer le comportement des neutrophiles.

Cette meilleure répartition des éléments cellulaires intéressent beaucoup et de futures études sont attendues pour tester l'efficacité du A-PRF sur les tissus in vitro et in vivo.

2.6.1.3. Le A-PRF +

Le A-PRF + est la dernière préparation de PRF mise en place par le Dr Choukroun.

En 2016, l'étude in vitro de Fujioka-Kobayashi et al⁵⁹ teste l'influence des paramètres de centrifugation sur la libération des facteurs de croissance présents dans le caillot de fibrine. Ils comparent également l'activité et la biocompatibilité des cellules fibroblastiques gingivales sur différents types de PRF.

Dans cette étude, les protocoles de préparation de ces concentrés sont :

A-PRF + « 1300 rpm pendant 8 minutes », A-PRF « 1300 rpm en 14 minutes » et le PRF standard « 2700 rpm pendant 12 min ».

Résultats :

Ils observent une libération de facteurs de croissance, au bout de 10 jours, significativement plus importante avec le A-PRF+ par rapport aux autres groupes.

⁵⁸ Ghanaati et al., « Advanced platelet-rich fibrin ».

⁵⁹ Fujioka-Kobayashi et al., « Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response ».

Pour la biocompatibilité aucune différence significative n'a été relevée entre les trois PRF. Ils montrent également une meilleure migration et prolifération des fibroblastes sur les deux types de A -PRF par rapport au PRF standard. Enfin ils observent une activité cellulaire significativement supérieure avec le A-PRF+ par rapport aux autres groupes.

Ainsi le changement des paramètres de préparation influence la libération de cytokines et donc les propriétés régénératrices du PRF sur les tissus. Cependant de futures études in vivo et cliniques restent nécessaires pour confirmer ses résultats.

2.6.1.4. Le I-PRF (Injectable-PRF)

En 2015, une nouvelle préparation de PRF est proposée dans l'étude de Mourão et al.⁶⁰ le Injectable-PRF. La centrifugation à 3300 tours/minute pendant 2 minutes et le mode d'extraction du caillot du tube différent du PRF standard. À partir des tubes, ils recueillent 5 ml de i-PRF en utilisant une seringue et une aiguille hypodermique de 18G. Ils obtiennent une solution injectable, pratique en orthopédie et en médecine esthétique. Récemment plusieurs vidéos sur le site du Dr Choukroun montrent les effets immédiats du I-PRF pour stabiliser des greffes osseuses dans des reconstructions maxillofaciales pré-implantaires. Mais aucune étude contrôlée et randomisée n'est publiée à ce jour.

Figure 23 : collection i-PRF dans le tube



Source : Mourão et al « Obtention of Injectable Platelets Rich-Fibrin (I-PRF) and its polymerization with bone graft », 2015.

⁶⁰ Mourão et al., « Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note ».

En conclusion : On remarque une hétérogénéité des préparations pour les PRF. Les vitesses et les temps de centrifugations pour le PRF standard varient souvent entre 3000 rpm et 2700 rpm pendant 10 à 12 min. Pour le A-PRF, 1 an auparavant la vitesse de centrifugation était de 1500rpm, alors que dans l'étude de Fujioka-Kobayashi, elle est de 1300 rpm.

Ainsi le Dr Choukroun fait le point sur la préparation du PRF standard en 2010 pour donner une définition claire de sa composition et permettre une reproductibilité de la technique. « *Si le protocole original n'est pas respecté, le praticien prend le risque d'obtenir un caillot avec une organisation fibrinaire inadéquate, des concentrations et une incorporation variable des facteurs de croissances au sein du réseau et par conséquent des résultats cliniques variables* ».

En 2014, il fait évoluer son produit pour plus d'efficacité clinique en mettant sur le marché, les A-PRF, A-PRF+ et I-PRF. Il nous manque des preuves scientifiques pour pouvoir discuter de leur efficacité.

On peut également souligner que l'obtention d'une forte concentration en facteurs de croissance dans les concentrés plaquettaires n'est plus le seul objectif aujourd'hui. Le nouvel objectif est de déterminer la dose idéale de facteurs de croissances pour stimuler le développement cellulaire. En effet, les facteurs de croissance comme PDGF et TGF peuvent avoir des effets contraires sur le développement cellulaire selon l'environnement et leur concentration.

2.6.2. L'âge

Dohan trouve dans son étude en 2010, que l'architecture des caillots est similaire d'un caillot à l'autre indépendamment des patients, des tubes et de la méthode de compression choisie.

En avril 2016, Yajamanya et al ⁶¹ évaluent les variations du PRF en fonction de l'âge dans une étude observationnelle in vitro sur 95 patients âgés de 20 à plus de 60 ans.

L'analyse histologique des caillots obtenus révèle des types de réseau fibrinaire denses et lâches sont retrouvés dans les trois groupes, en proportion différente. La densité du réseau de fibrine diminue en terme de qualité et de quantité chez les patients plus âgés, les polymères de fibrine deviennent plus fins et la concentration en cellules diminue.

Les auteurs concluent que selon la progression de l'âge, il existe donc des différences significatives intergroupes, surtout entre 22 et 55 ans, dans l'organisation du réseau de fibrine et sa faculté à piéger les leucocytes et les plaquettes. Ils démontrent **une corrélation entre la**

⁶¹ Yajamanya et al., « Fibrin network pattern changes of platelet-rich fibrin in young versus old age group of individuals: a cell block cytology study ».

densité du réseau et la distribution des plaquettes et des leukocytes. Les interactions entre les deux sont la base des propriétés du PRF. D'autres études sont nécessaires pour identifier si le genre et l'alimentation peuvent influencer la structure et la composition du PRF.

La qualité et les propriétés du PRF sont dépendantes de sa composition qui reste unique puisqu'elle dépend du prélèvement du patient.

2.7. Propriétés du PRF

La connaissance des composants du PRF et l'étude des interactions cellulaires des différents tissus avec le PRF permettent d'appréhender ses propriétés.

2.7.1. Propriétés hémostatiques⁶²

Le réseau fibrinaire du PRF lui permet de sceller les plaies et de favoriser l'hémostase.

Une des protéines matricielles plaquettaires détectée dans le PRF est la thrombospondine 1 soit TSP-1.⁶³ Elle module les interactions entre les cellules et la matrice fibrinaire. En 2006 Bonnefoy et al montrent qu'elle protège le facteur de Willebrand de la protéolyse. Par conséquent elle maintient l'adhésion des plaquettes à la matrice de fibrine. La TSP-1 a un rôle antihémorragique en renforçant et en protégeant ainsi le caillot de la fibrinolyse.

2.7.2. Propriétés anti-inflammatoires et immunitaires⁶⁴

La présence de leucocytes⁶⁵ dans le PRF peut lui conférer des propriétés anti-infectieuses. Les produits de dégradation de la fibrine et les cytokines ont des effets chémo-attractants sur les leucocytes en particulier les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/ macrophages.⁶⁶ Ainsi les leucocytes et les cytokines immunitaires participent au contrôle et à la régulation des réactions immunitaires et inflammatoires.⁶⁷

⁶² Naik et al., « Role of platelet rich fibrin in wound healing: a critical review ».

⁶³ Dohan Ehrenfest et al., « Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies ».

⁶⁴ Naik et al., « Role of platelet rich fibrin in wound healing: a critical review ».

⁶⁵ Dohan et al., « Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? »

⁶⁶ Schär et al., « Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro ».

⁶⁷ Agrawal et Agrawal, « Platelet rich fibrin and its applications in dentistry : a review article ».

2.7.3. Propriétés angiogéniques

L'action complémentaire de la matrice fibrinaire et des facteurs de croissance favorise l'angiogénèse au sein du caillot.

L'architecture de la fibrine joue un rôle important : plus la structure est souple, flexible, et stable, plus la migration des cellules endothéliales est facilitée et la progression des nouveaux vaisseaux sanguins possible.

Les concentrations en VEGF et en TGF β ,⁶⁸ facteurs essentiels à l'angiogénèse, sont élevées dans le PRF. Dans l'étude in vitro de 2015, leurs concentrations sont corrélées⁶⁹ au nombre de leucocytes et de plaquettes dans le caillot. Il semble donc qu'en dehors de leur propriété anti-infectieuse, les leucocytes stimulent l'angiogénèse en produisant VEGF et TGF β .

2.7.4. Propriétés favorisant la réparation tissulaire

Les parties précédentes sur les étapes de la cicatrisation montrent que la matrice fibrinaire du caillot sanguin favorise le recrutement, l'adhésion, la migration, et la prolifération des différents acteurs de la réparation tissulaire. Cela s'explique par sa structure tridimensionnelle, ses protéines ligands et les facteurs de croissances piégés en son sein.

De nombreuses études in vitro montrent que le PRF favorise la migration, la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales⁷⁰, endothéliales⁷¹, fibroblastiques⁷², ostéoblastiques,⁷³ et des cellules souches mésenchymateuses.⁷⁴

Gassling et al.⁷⁵ comparent l'activité des cellules du périoste sur une membrane Biogide et une membrane de PRF. Ils montrent que le PRF stimule plus la réponse mitogène des cellules osseuses que la membrane Biogide. Le PRF combiné à ces cellules favorise la régénération osseuse in vitro. Il semble donc être un biomatériau approprié en ingénierie tissulaire.

⁶⁸ Dohan Ehrenfest et al., « Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies ».

⁶⁹ Schär et al., « Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro ».

⁷⁰ Clipet et al., « In vitro effects of Choukroun's platelet-rich fibrin conditioned medium on 3 different cell lines implicated in dental implantology ».

⁷¹ Schär et al., « Platelet-Rich Concentrates Differentially Release Growth Factors and Induce Cell Migration In Vitro ».

⁷² Clipet et al., « In vitro effects of Choukroun's platelet-rich fibrin conditioned medium on 3 different cell lines implicated in dental implantology ».

⁷³ Wu et al., « Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen-related protein expression of human osteoblasts ».

⁷⁴ Schär et al., « Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro ».

⁷⁵ Gassling et al., « Platelet-rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering ».

Il agit également sur plusieurs mécanismes qui améliorent la formation osseuse alvéolaire:

- Il augmente l'expression de RUNX2
- Il favorise la différenciation des ostéoblastes⁷⁶ en augmentant la production d'ostéoprotégérine.⁷⁷
- Il favorise la minéralisation de la matrice en stimulant l'activité des phosphatases alcalines.
- Par conséquent il augmente la densité osseuse.⁷⁸

L'étude in vitro de Schär et al⁷⁹ comparent la quantité et la cinétique de libération des facteurs de croissance du PRF, PRP et du caillot sanguin et étudient la migration cellulaire sur chacun d'eux. Ils concluent sur une supériorité du PRF car il produit le taux le plus haut de TGF β et libère des facteurs de croissance à long terme pendant plus de 7 jours. Ils induit une plus forte migration cellulaire (migration des cellules mesenchymateuses et cellules endothéliales testées in vitro). Le PRF est une version plus compacte et plus concentrée en cellules et molécules du caillot sanguin, ce qui favorise le remodelage tissulaire.

Les propriétés réparatrices du PRF s'expliquent en partie par sa composition riche en facteurs de croissance et leurs effets :

- TGF β stimule une **cicatrisation fibreuse**.
- PDGF a des effets chimiotactiques et stimule la prolifération des ostéoblastes.⁸⁰
- PDGF et TGF β modulent l'expression des intégrines cellulaires responsables de l'adhésion des cellules à la matrice.⁸¹ D'où les résultats du Dr Gassling, qui montre une meilleure adhésion des cellules du périoste sur le PRF par rapport à la membrane Biogide.
- IGF est un médiateur mitotique et protège les cellules des divers signaux apoptotiques.
- EGF active les cellules épithéliales et permet une fermeture des sites chirurgicaux.

⁷⁶ Chang, Tsai, et Chang, « Platelet-rich fibrin modulates the expression of extracellular signal-regulated protein kinase and osteoprotegerin in human osteoblasts ».

⁷⁷ Ibid.

⁷⁸ Sunitha Raja et Munirathnam Naidu, « Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate ».

⁷⁹ Schär et al., « Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro ».

⁸⁰ Agrawal et Agrawal, « Platelet rich fibrin and its applications in dentistry : a review article ».

⁸¹ Dohan et al., « De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique ».

- IL1 β stimule la migration des cellules souches et des cellules endothéliales ⁸²
- TNF α stimule les propriétés de remodelage des fibroblastes.
- VEGF et FGF b favorisent l'angiogénèse. Les nouveaux vaisseaux permettent l'arrivée des cellules souches circulantes au niveau de la zone lésée.

Les études in vitro ⁸³ s'accordent à prouver que le PRF stimule la prolifération cellulaire de différentes lignées et mettent en évidence ses effets régénérateurs sur les tissus mous et durs. Par ailleurs, son comportement in vivo est probablement différent en milieu physiologique, dû en partie à la présence d'enzymes protéolytiques qui diminuerait la persistance du PRF ainsi que des facteurs de croissance.

Les données actuelles sur les animaux montrent que le PRF favorise l'angiogénèse tissulaire ⁸⁴ en milieu ischémique, une accélération de l'ossification, et un meilleur contact os/ implant ⁸⁵.

2.7.5. Propriétés mécaniques du PRF sous forme de membrane.

2.7.5.1. Élasticité et résistance à la rupture

En 2015, Sam et al ⁸⁶ évaluent la dureté, le module d'élasticité et le délais de dégradation de 3 membranes : 1 de PRF et 2 autres membranes collagéniques du commerce. Ils montrent que les propriétés mécaniques d'une membrane de PRF (d'un homme âgé de 26 ans) sont significativement plus faibles par rapport aux deux autres membranes. Et ils concluent que son manque de rigidité et sa dégradation rapide ne permettent pas le maintien d'un espace nécessaire pour favoriser une régénération osseuse.

Avec l'équipe du laboratoire des biomatériaux à la faculté de Montrouge, nous avons soumis deux membranes de PRF de calibres différents à un test de traction. On retrouve bien une faible résistance à la rupture puisqu'elles se déchirent dès 1N. En revanche, elles présentent une élasticité intéressante s'allongeant jusqu'à 5 cm.

Cela laisse supposer que la membrane de PRF peut être suturée avec peu de risque de déchirure.

⁸² Schär et al., « Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro ».

⁸³ Bettega et Schir, « Dérivés plaquettaires et chirurgie orale et maxillo-faciale ».

⁸⁴ Roy et al., « Platelet-rich fibrin matrix improves wound angiogenesis via inducing endothelial cell proliferation ».

⁸⁵ Bettega et Schir, « Dérivés plaquettaires et chirurgie orale et maxillo-faciale ».

⁸⁶ Sam, Vadakkekuttikal, et Amol, « In vitro evaluation of mechanical properties of platelet-rich fibrin membrane and scanning electron microscopic examination of its surface characteristics ».

D'autres tests tels que des tests de compression ou de rigidité sur ces membranes avec un échantillon plus important, et mieux contrôlés seraient intéressants pour approfondir les réelles propriétés mécaniques du PRF.

Figure 24: courbe de traction de la membrane N1 à gauche : d'épaisseur 0,42 mm et largeur 3,45 mm, et celle de la membrane N2 : d'épaisseur 0,47 mm, largeur 5,21mm.

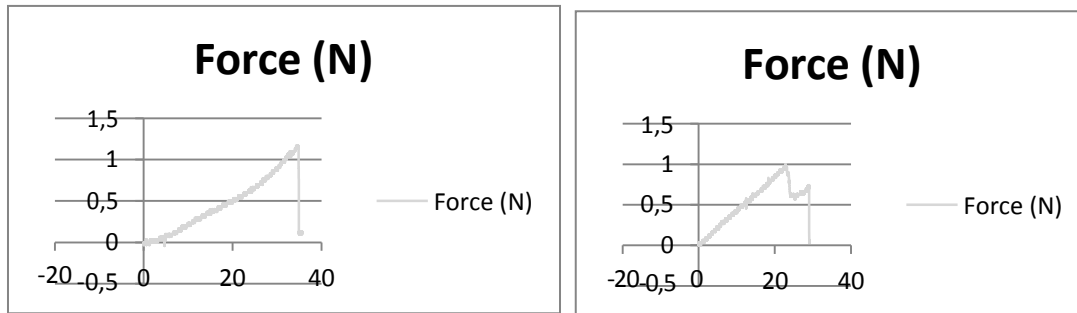


Figure 25 : machine de traction

Figure 26 : les 2 membranes de PRF de calibres différents

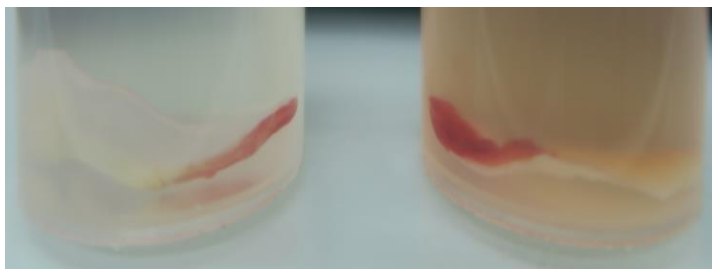
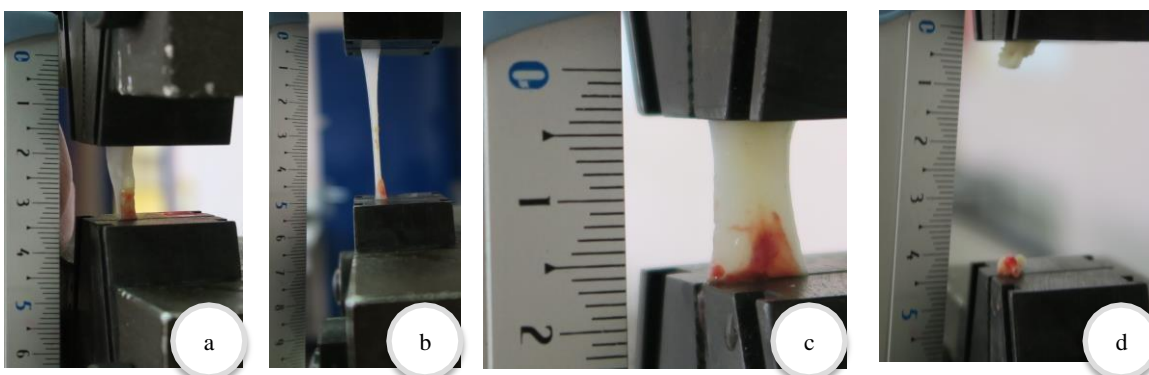


Figure 27 : a) membrane N1 à T0 ; b) N1 subissant une élongation de 5 cm ; c) membrane N2 d) rupture de la membrane à 1



Source : Auteur, Unité de recherches, Biomatériaux, Innovations et Interfaces, 2016

2.7.5.2. Autre caractéristique recherchée pour la membrane de PRF : la stabilité

La membrane de PRF est parfois testée⁸⁷ dans des études comme substitut des membranes commerciales pour la régénération tissulaire guidée. Après son implantation dans un site à opérer, elle se résorbe en moins de 2 semaines. Ce qui semble insuffisant pour une régénération osseuse.

En 2015, Kawase et al⁸⁸ développent une technique de compression du PRF pour augmenter la densité de réticulation des fibres de fibrine et par conséquent contrôler la stabilité de la membrane. Il prépare la membrane de PRF, dans un premier temps en compressant le caillot avec des compresses sèches, puis dans un deuxième temps avec un fer chaud à 90-120°C pendant 2 à 15s. Ils comparent sa biodégradation et sa biocompatibilité in vitro et in vivo par rapport à une membrane de PRF préparée de façon standard (pressée avec des compresses sèches). Leur conclusion est positive, la membrane reste stable au moins 3 semaines in vitro comme in vivo et n'est pas rejetée par les souris testées.

Ils concluent que cette technique permet de retarder la dégradation de la membrane de PRF sans diminuer sa biocompatibilité. Elle pourrait donc être favorable à la régénération tissulaire périostée lorsque les chirurgiens cherchent à préserver la membrane 3 à 4 semaines.

Cependant, il serait intéressant d'étudier les propriétés biologiques de ce type de membrane pour évaluer les effets de l'élévation importante de température sur les facteurs de croissance et les cellules qu'elles contiennent.

En conclusion : Les études in vitro comme in vivo mettent en valeur les propriétés biologiques et mécaniques du PRF. C'est un caillot sanguin amélioré où le réseau fibrinaire concentre des plaquettes et des leucocytes activés lors de la centrifugation enclenchant des cascades de réactions.

L'ensemble de ses composants fait de ce concentré une source de facteurs de croissance qui stimulent la réparation et la régénération tissulaire.

Ce matériau présente un réel intérêt pour les chirurgiens.

⁸⁷ Hauser et al., « Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study ».

⁸⁸ Kawase et al., « The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation: Heat-compressed PRF as an effective barrier membrane ».

2.8. Intérêt et utilisation du PRF

2.8.1. En médecine

Toutes ces propriétés avantageuses pour une meilleure cicatrisation des tissus, encouragent le monde médical à utiliser le PRF dans de nombreux domaines.

- **Médecine transfusionnelle**, pour prévenir et traiter les risques hémorragiques dus à de sévères thrombopénies.
- **Chirurgie orthopédique** :⁸⁹par exemple pour le traitement des tendinites, arthroses, lésions ménisco-tendineuses. Le PRF et l'exsudat sont apposés entre le tendon et l'os.
- **ORL** : pour les chirurgies tympaniques.⁹⁰Le PRF est utilisé lors de tympanoplasties comme support de greffe, comblement des perforations ou encore comme biomatériau de recouvrement d'une plaie de l'oreille externe.
- **Chirurgie digestive** pour accélérer et contrôler les fistules entéro-cutanées.⁹¹
- Pour les **Ulcères du pied chez les diabétiques**,⁹²les membranes de PRF sont utilisées comme pansement sur les plaies cutanées ulcérées et semblent accélérer la cicatrisation.
- **Chirurgie Esthétique**⁹³ :
 - Alopécie : Dans sa revue systématique, Sclafani rapporte que le PRF augmenterait le nombre de cheveux et leur densité. Après avoir vérifié la référence, l'étude citée évalue le PRP et non le PRF. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'efficacité du PRF sur les alopécies androgéniques.
 - Lipostructure faciale : Liu et al⁹⁴démontrent dans une étude prospective et contrôlée in vivo (sur 6 mois) que le PRF combiné avec la fraction de stroma vasculaire a un effet synergique sur la survie du greffon de graisse, présentant un taux de cellules graisseuses et une densité de micro-vaisseaux plus important.

⁸⁹ Mainard et al., « État actuel de l'apport des concentrés plaquettaires dans les lésions musculo-tendineuses et ostéo-articulaires ».

⁹⁰ Garin et al., « Platelet-rich fibrin (PRF): an autologous packing material for middle ear microsurgery ».

⁹¹ Wu et al., « Autologous platelet rich fibrin glue for sealing of low-output enterocutaneous fistulas: an observational cohort study ».

⁹² Löndahl et al., « Use of an autologous leucocyte and platelet-rich fibrin patch on hard-to-heal DFUs: a pilot study ».

⁹³ Sclafani et Azzi, « Platelet preparations for use in facial rejuvenation and wound healing: a critical review of current literature ».

⁹⁴ Liu et al., « The adjuvant use of stromal vascular fraction and platelet-rich fibrin for autologous adipose tissue transplantation ».

- Chirurgie reconstructrice : Chignon-Sicard et al⁹⁵ montrent, dans une étude clinique contrôlée et randomisée en 2012, que le PRF favorise une réépithélialisation plus rapide des plaies de la main au bout de 5 jours au lieu des 29 jours.
- En 2008, Danielsen et al⁹⁶ ne trouvent aucun effet du PRF sur la résistance à la rupture de la plaie sur des ulcères au niveau de la jambe.
- Chen et al démontrent que l'association du PRF et des cellules souches mésenchymateuses adipeuses facilite la réparation des défauts des tissus mous maxillofaciaux chez les porcins *irradiés*. Leur association est plus efficace que leur utilisation seule.
- Dans l'étude de Kim et al, les différents concentrés plaquettaires tels que le PRP et PRF accélèrent de manière significative la cicatrisation des défauts de la calvaria chez les lapins à la 6^{ème} semaine. Ils en ont conclu que le PRF pouvait maximiser les chances de succès d'intégration des greffes osseuses.
- Reksodiputro et al démontrent, sur le modèle porcin, une augmentation de la formation de collagène de type 1 et une meilleure prise des greffes de peau avec le PRF.

L'efficacité du PRF est suggérée dans de nombreuses études et divers domaines médicaux.

Cependant les preuves sont souvent insuffisantes, et entretiennent la controverse.

2.8.2. En chirurgie orale

Sa composition riche en facteurs de croissance et ces nombreuses propriétés font du PRF, un biomatériau convoité en chirurgie orale, ingénierie tissulaire, parodontologie, orthodontie, endodontie et implantologie. De plus sa préparation rapide, naturelle et peu onéreuse favorise son application en cabinet privée.

Voici la liste des applications du PRF en chirurgie orale :

⁹⁵ Chignon-Sicard et al., « Efficacy of leukocyte- and platelet-rich fibrin in wound healing: a randomized controlled clinical trial ».

⁹⁶ Danielsen et al., « Effect of topical autologous platelet-rich fibrin versus no intervention on epithelialization of donor sites and meshed split-thickness skin autografts: a randomized clinical trial ».

Tableau 3 : La liste des applications du PRF de Choukroun en chirurgie orale ⁹⁷

En parodontie	En ingénierie tissulaire	En endodontie	En orthodontie	En chirurgie orale et maxillo-faciale
Sur des défauts intro-osseux	Culture in vitro de cellules osseuses du périoste/ cellules mésenchymateuses Et faire du PRF un bioguide	Traitement des apex ouverts	Orthodontie accélérée par corticotomie segmentaire ⁹⁸	Comme matériau de comblement après une extraction ou pour des défauts osseux (préservation alvéolaire, cas d'ostéites)
Sur les récessions parodontales		Régénération pulpo- dentinaire		Augmentation du volume osseux lors d'un sinus lift
Pour la Régénération Tissulaire Guidée (RTG): rôle de la membrane		En combinaison avec le MTA dans le cas d'apexification ¹⁰⁰		Blessures nerveuse : ⁹⁹ latéralisations du nerf alvéolaire
Pour le traitement des lésions péri-apicales		Comblent des défauts intra-osseux après une chirurgie endodontique ¹⁰² .		Lésions kystiques ¹⁰¹
Améliorer la cicatrizaion des plaies palatines après une greffe libre conjonctive				Réimplantation dentaire
		Lors de traitements de Régénération osseuse guidée (ROG).		
		Lors de pathologies muqueuses ¹⁰³		
		Pour les péri-implantites		
		Lors de distraction osseuse		
		Fermeture d'une plaie osseuse et/ou muqueuse		
		Prévention des complications hémorragiques après une extraction chez des patients sous anticoagulants.		
		Cicatrisation des palais fendus		
		Meilleure manipulation des greffes osseuse en association avec le bio oss ou l'os autologue.		
		Traitement d'une Communication Bucco-Sinusienne (CBS)		

Source : Auteur, d'après Agrawal et Agrawal, « Platelet rich fibrin and its applications in dentistry-a review article »

⁹⁷ Agrawal et Agrawal, « Platelet rich fibrin and its applications in dentistry : a review article » ; Šečić et Prohić, « The clinical application of platelet-rich fibrin (prf) in oral surgery: review ».

⁹⁸ Munoz et al., « Use of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) in periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO): Clinical effects on edema and pain ».

⁹⁹ Khojasteh et al., « The effect of a platelet-rich fibrin conduit on neurosensory recovery following inferior alveolar nerve lateralization: a preliminary clinical study »; Şenses et al., « Effect of platelet-rich fibrin on peripheral nerve regeneration ».

¹⁰⁰ Mishra, Narang, et Mittal, « Platelet-rich fibrin-mediated revitalization of immature necrotic tooth »; Jadhav, Shah, et Raghvendra, « Autologus platelet rich fibrin aided revascularization of an immature, non-vital permanent tooth with apical periodontitis: a case report ».

¹⁰¹ Magremanne et al., « Kyste osseux solitaire de la mandibule et fibrine riche en plaquettes (PRF) ».

¹⁰² Shivashankar et al., « Combination of platelet rich fibrin, hydroxyapatite and PRF membrane in the management of large inflammatory periapical lesion »; Hiremath et al., « Use of second-generation platelet concentrate (platelet-rich fibrin) and hydroxyapatite in the management of large periapical inflammatory lesion: a computed tomography scan analysis ».

¹⁰³ Pathak et al., « Treatment of oral mucosal lesions by scalpel excision and platelet-rich fibrin membrane grafting: a review of 26 sites ».

3. Les applications du PRF en chirurgie orale

Les études sélectionnées ci après, en anglais et en français, rassemblent principalement des études cliniques randomisées contrôlées (ECRC), des revues systématiques, des méta-analyses, concernant l'application du PRF en chirurgie buccale. Seules quelques séries de cas et cas cliniques ont été retenues pour introduire des résultats prometteurs des applications du PRF.

L'évaluation des effets du PRF se fait au travers de paramètres cliniques, radiologiques et histologiques. Les mesures primaires et secondaires analysées dans les études caractérisent l'évolution d'une lésion. Pour chaque indication clinique, différentes mesures primaires sont considérées et répertoriées ci-dessous.

- La profondeur de poche et le niveau d'attache clinique sont mesurés pour la régénération osseuse de défauts intra-osseux.
- Les changements dimensionnels ou de densité osseuse sont mesurés pour évaluer la régénération osseuse crestale.
- Le pourcentage de recouvrement radiculaire est mesuré pour le traitement des récessions gingivales.
- Le gain d'attache clinique est mesuré en ce qui concerne les études sur les lésions inter-radiculaires
- le nouvel os formé et/ou le taux de succès implantaire suivant la procédure avec ou sans PRF sont quantifiés dans les procédures de sinus lift.
- L'échelle visuelle analogique chez l'homme est utilisée pour évaluer l'intensité de la douleur. Chez les animaux, les chercheurs s'appuient sur le gain de poids.
- L'aire de la plaie jusqu'à sa fermeture complète est mesurée pour évaluer la cicatrisation d'une lésion muqueuse.

3.1. En parodontie

3.1.1. Pour le traitement des Lésions Intra-Osseux (LIO)

Les lésions intra-osseuses (LIO) font parties des conséquences de la maladie parodontale. Elles se caractérisent par une perte osseuse verticale et/ou horizontale autour d'une dent.

Le PRF est un des biomatériaux sélectionnés pour régénérer les tissus parodontaux, durs et mous. Plusieurs études cliniques randomisées et 1 méta-analyse¹⁰⁴ évaluent les effets du PRF

¹⁰⁴ Shah et al., « Effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a systematic review and meta-analysis ».

combiné au lambeau d'assainissement (LA) sur des LIO par rapport au LA seul. Shah et al rassemblent 5 études cliniques randomisées et contrôlées (ECRC) où ils montrent que l'adjonction du PRF aux thérapeutiques conventionnelles améliore les résultats cliniques et radiologiques de manière significative. En effet, la différence moyenne entre les deux groupes après traitement est de :

- 2,33 mm pour les défauts intra osseux, en faveur du PRF
- 1,10 mm pour la diminution des poches parodontales, en faveur du PRF.

L'ensemble de ces études montre que l'ajout du PRF aux thérapeutiques de débridement parodontale améliore la réduction de la profondeur de poche, le gain d'attache et le comblement des LIO par rapport à un LA seul.

Dans une autre étude,¹⁰⁵ Shah et al utilisent le PRF comme matériau de comblement seul et le compare à une technique de régénération osseuse guidée (ROG) qui utilise une allogreffe (DFDBA) seule. Ils ne montrent pas de différence significative entre les 2 groupes.

D'autres auteurs associent le PRF à des substituts osseux pour traiter les LIO.

En 2016, Agarwal et al¹⁰⁶ montrent que la combinaison du PRF + allogreffe (DFDBA) est plus efficace que l'allogreffe seule.

De même en 2015, Elgendy et al¹⁰⁷ comparent l'association PRF + hydroxyapatite nanocristallisée (HA) par rapport au substitut osseux seul. Ils montrent également une supériorité significative de la combinaison PRF + HA sur le comblement osseux par rapport au substitut seul.

Après les techniques de ROG, des auteurs cherchent à utiliser la membrane de PRF comme membrane barrière dans les techniques de régénération tissulaire guidée (RTG).

¹⁰⁵ Shah et al., « Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal intrabony defects: A randomized controlled clinical study ».

¹⁰⁶ Agarwal, Gupta, et Jain, « Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects: a randomized split mouth clinical trail ».

¹⁰⁷ Elgendy et Abo Shady, « Clinical and radiographic evaluation of nanocrystalline hydroxyapatite with or without platelet-rich fibrin membrane in the treatment of periodontal intrabony defects ».

Toutefois, une étude¹⁰⁸ citée précédemment, évalue les propriétés mécaniques de la membrane de PRF (1), et la compare à deux autres types de membranes commercialisées (collagénique d'origine bovine (2) et poisson (3)).

Le module d'élasticité du groupe (1) est de 0,95 GPa, du (2) de 2,74 GPa, et enfin du (3) de 1,92 GPa. Ils ont aussi comparé leur vitesse de dégradation : au bout d'une semaine, la membrane de PRF est dégradée à 36 % quand celle d'origine bovine n'est résorbée qu'à 8 %. Sachant que pour une technique de RTG, il est nécessaire de maintenir l'espace pendant 4 à 6 semaines pour permettre une régénération osseuse, il semble évident que la membrane de PRF seule n'a pas les propriétés suffisantes pour une RTG.

C'est pourquoi Panda et al¹⁰⁹ associent une membrane collagénique avec une membrane de PRF ce qui leur permet d'obtenir de meilleurs résultats cliniques et radiologiques de cicatrisation, voir de régénération/ réparation osseuse par rapport à une technique de RTG seule.

L'ensemble des ECRC traitant les LIO, dans les cas de parodontite chronique modérée à sévère, montre une amélioration statistiquement significative des paramètres cliniques et radiologiques avec le PRF par rapport au LA seul.

L'association du PRF-ROG ou PRF-RTG semble également montrer son efficacité sur la réparation osseuse et donne des résultats cliniques plus prédictibles que les techniques de RTG et ROG seuls.

Cependant, il est à noter que les paramètres mesurés restent cliniques et radiologiques avec un suivi de 9 mois maximum permettant uniquement de conclure sur une réparation des tissus durs et mous. Des études histologiques, de plus grands échantillons, et de plus longue sont nécessaires pour confirmer une régénération osseuse et gingivale stable.

3.1.2. Traitement des lésions inter-radiculaires (LIR)

Les lésions inter-radiculaires (LIR) constituent une atteinte parodontale de la furcation d'une dent pluri-radiculée. Elles se caractérisent par une destruction de l'os alvéolaire et une perte d'attache dans l'espace inter-radiculaire d'une dent pluri-radiculée.

Le traitement parodontal à l'aide du PRF consiste à l'utiliser en tant que biomatériau de comblement et/ou en membrane de RTG au niveau de la lésion de furcation. Les études se sont

¹⁰⁸ Sam, Vadakkekuttikal, et Amol, « In vitro evaluation of mechanical properties of platelet-rich fibrin membrane and scanning electron microscopic examination of its surface characteristics ».

¹⁰⁹ Panda et al., « Additive effect of autologous platelet concentrates in treatment of intrabony defects ».

limitées aux lésions de classe I et II (cf Annexe 1). Comme pour les LIO, 3 ECRC¹¹⁰ comparent les sites traités avec le caillot + membrane de PRF (groupe test) et les sites traités par débridement seul (groupe contrôle).

Dans l'étude de Pradeep et al,¹¹¹ le pourcentage de sites avec un comblement osseux complet après 9 mois s'évalue à 44% dans le groupe test et à 2,7% dans le groupe contrôle. Ils trouvent aussi une moyenne de réduction de la profondeur de poche à 4,29+-1,04 mm avec PRF et 1,58+-1,02mm sans PRF.

En 2016, Pradeep et al¹¹² ajoutent à cette formule, de la rosuvastatine (RSV) et de l'hydroxyapatite (HA). Ils comparent trois groupes, après un débridement chirurgical, les LIR sont randomisées dans un groupe contrôle recevant un gel placebo, un 2^{ème} où les sites sont traités avec HA+PRF et un 3^{ème} avec PRF+HA+RSV. Après 9 mois, ils montrent une amélioration significative des paramètres cliniques et radiologiques dans les 2 groupes traités avec PRF.

L'étude de Bajaj,¹¹³ en 2013, montre également une amélioration des paramètres cliniques avec PRF par rapport au LA.

Ces trois études montrent un gain d'attache, une réduction des poches parodontales et un comblement osseux significatifs dans les groupes avec PRF par rapport au groupe contrôle.

L'apport du PRF permet d'améliorer la réparation tissulaire des LIR. Comme pour les LIO, des études histologiques sont nécessaires pour vérifier si une régénération parodontale ad integrum se produit. Ces études prospectives sur 9 mois ne permettent pas d'analyser la stabilité des résultats. Enfin, la comparaison de ses effets avec d'autres agents régénérateurs n'a pas encore été correctement étudié ce qui pourrait ouvrir le champ d'application du PRF.

3.1.3. Traitement des récessions parodontales (RP)

Une récession parodontale (RP) est une dénudation radiculaire due à une perte d'attache du système du ligament alvéolo-dentaire à l'origine d'un changement de position gingivale. Les

¹¹⁰ Bajaj et al., « Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized controlled clinical trial » ; Pradeep et al., « Rosuvastatin 1.2 mg in situ gel combined with 1:1 mixture of autologous platelet-rich fibrin and porous hydroxyapatite bone graft in surgical treatment of mandibular class ii furcation defects : a randomized clinical control trial » ; Sharma et Pradeep, « Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized clinical trial ».

¹¹¹ Sharma et Pradeep, « Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized clinical trial ».

¹¹² Pradeep et al., « Rosuvastatin 1.2 mg in situ gel combined with 1:1 mixture of autologous platelet-rich fibrin and porous hydroxyapatite bone graft in surgical treatment of mandibular class ii furcation defects : a randomized clinical control trial ».

¹¹³ Bajaj et al., « Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized controlled clinical trial ».

causes peuvent être le signe clinique d'une maladie parodontale ou être une lésion gingivale particulière (iatrogène, mécanique, ou traumatique) et leur prise en charge dépend de leur étiologie.

Dans les ECRC sur l'application du PRF, les auteurs traitent les RP de classe I et II de Miller (cf Annexe 2) non liées à la maladie parodontale.

Ce type de lésion est pris en charge en éliminant le ou les facteurs de risque, par plusieurs séances d'éducation à l'hygiène orale (EHO) adapté au phénotype parodontal. En présence d'une doléance esthétique et/ou d'une sensibilité dentaire, il est indiqué d'effectuer un recouvrement de la RP avec ou sans épaissement de la gencive.

Le lambeau déplacé coronairement (LDC) associé à un greffon de tissu conjonctif (TC) reste le gold standard pour traiter des lésions de classe IIa avec des résultats prédictibles. Le taux de réussite de cette méthode se situe entre 65 à 98 % à condition que la quantité et l'épaisseur de tissu kératinisé soient suffisants.¹¹⁴ Cependant, des études histologiques sur les greffes de tissu conjonctif ne montrent pas de régénération parodontale ad integrum mais une formation osseuse minimale dans la partie la plus apicale de la région traitée.¹¹⁵

L'objectif principal des études sur le PRF dans le traitement des RP est de comparer son efficacité avec les thérapeutiques conventionnelles. Les objectifs secondaires sont d'évaluer :

- le potentiel du PRF à accélérer la cicatrisation des plaies, des tissus mous et durs
- et l'intensité de la douleur des patients selon le choix thérapeutique.

Dans ces études, le PRF est utilisé sous forme de membrane bioactive pour recouvrir les RP.

Cinq études comparent les effets du PRF + LDC au LDC seul. Trois¹¹⁶ d'entre elles trouvent que l'apport du PRF induit une augmentation significative du recouvrement radiculaire tandis que deux autres études¹¹⁷ ne trouvent pas de différence significative. Cependant, le niveau de preuve

¹¹⁴ Dridi, Ejeil, et Gaultier, *La gencive pathologique de l'enfant à l'adulte : diagnostics et thérapeutiques*.

¹¹⁵ Jankovic et al., « Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial ».

¹¹⁶ Agarwal et al., « Patient-centered evaluation of microsurgical management of gingival recession using coronally advanced flap with platelet-rich fibrin or amnion membrane: a comparative analysis »; Aroca et al., « Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study »; Padma et al., « A split mouth randomized controlled study to evaluate the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to coronally advanced flap in Miller's class-I and II recession defects ».

¹¹⁷ Thamaraiselvan et al., « Comparative clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet rich fibrin membrane in the treatment of isolated gingival recession »; Rajaram et al., « Platelet Rich Fibrin in double lateral sliding bridge flap procedure for gingival recession coverage: An original study ».

des études n'est pas comparable, par exemple l'étude de Thamaraiselvan n'utilise pas de split mouth design (deux techniques sont appliquées dans la bouche d'un patient, une par côté, ce qui permet de définir un côté test avec PRF et un côté contrôle sans PRF) et le nombre de sujets reste insuffisant.

Une étude¹¹⁸ ECRC avec un split mouth design, compare les effets du PRF+ LDC par rapport à l'emdogain (EMD) +LDC sur 40 RP. Le pourcentage de recouvrement complet, à 12 mois est de 65% pour les sites traités avec PRF et 60% pour ceux avec Emdogain. Les auteurs concluent que le PRF n'améliore pas pour le recouvrement radiculaire et montrent un meilleur gain de tissus kératinisés avec EMD.

Une autre étude¹¹⁹ compare les effets de l'association du PRF + LDC et la technique de conjonctif enfoui + LDC. Ils ne trouvent pas de différence entre les recouvrements radiculaires moyens. Dans la même idée, une étude¹²⁰ évalue l'association de la membrane de PRF +TC+ LDC comparé avec un LDC+ TC et trouve un recouvrement radiculaire significativement plus élevé pour le groupe avec PRF.

Enfin Rajaram et al¹²¹ utilise un lambeau bipapillaire avec et sans PRF et ne trouve pas de différence significative entre les différents résultats.

Ces résultats semblent montrer en majorité que l'utilisation du PRF favorise le recouvrement radiculaire comparé au LDC seul. Des résultats cliniques parfois équivalents à ceux obtenus avec l'EMD ou le TC sont observés. La quantité de tissu kératinisé gagnée reste meilleure avec le TC enfoui+ LDC comparée à celle trouvée avec la membrane de PRF.

Deux études de Jankovic¹²² et une étude de Femminella et al,¹²³ sur les RP ont mis en avant les bénéfices du PRF sur le contrôle de la douleur post-opératoire des chirurgies mucogingivales. La

¹¹⁸ Jankovic et al., « The coronally advanced flap in combination with platelet-rich fibrin (PRF) and enamel matrix derivative in the treatment of gingival recession: a comparative study ».

¹¹⁹ Tunali et al., « Clinical evaluation of autologous Platelet-Rich Fibrin in the treatment of multiple adjacent gingival recession defects ».

¹²⁰ Keceli et al., « The adjunctive effect of platelet-rich fibrin to connective tissue graft in the treatment of buccal recession defects: results of a randomized, parallel-group controlled trial ».

¹²¹ Rajaram et al., « Platelet Rich Fibrin in double lateral sliding bridge flap procedure for gingival recession coverage: An original study ».

¹²² Jankovic et al., « Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial » ; Jankovic et al., « The coronally advanced flap in combination with platelet-rich fibrin (PRF) and enamel matrix derivative in the treatment of gingival recession: a comparative study ».

première compare le PRF au TC, la deuxième le PRF à l'EMD et la troisième le PRF aux éponges de gélatines pour le traitement du site donneur palatin. Ils montrent moins de morbidité post opératoire et une cicatrisation plus rapide avec le PRF dès les 5 premiers jours.

Dans une revue systématique de 2015, Moraschini V et al ¹²⁴ suggèrent que l'ajout de PRF pour le traitement des RP de classe I et II de Miller n'améliore pas le recouvrement radiculaire, la quantité de tissus kératinisés et le niveau d'attache clinique par rapport au gold standard et au LDC + EMD. De plus, le gain de hauteur de TK est significativement meilleur dans les groupes traités avec TC à 6 mois. Cependant, cette revue n'a pu faire de méta-analyse à cause de l'hétérogénéité des études.

De fait, plus d'études sont nécessaires pour tirer des recommandations cliniques sur l'utilisation du PRF dans les thérapeutiques de recouvrement radiculaire.

3.2. En implantologie

3.2.1. Régénération Osseuse Guidée (ROG) et la préservation alvéolaire post-extraction avec PRF

- **Préservation alvéolaire post-extraction**

Avec l'essor de l'implantologie, les cliniciens ont cherché à préserver les crêtes osseuses de la résorption post-extraction. Elle se produit dans les 8 semaines suivant l'extraction causée par la diminution de l'apport sanguin (avec la perte du LAD).¹²⁵

Ainsi l'**objectif** des traitements de régénération osseuse guidée (ROG) consiste à apporter un biomatériau favorisant la régénération osseuse afin de limiter ce phénomène de résorption et de maintenir un volume osseux suffisant pour permettre une réhabilitation prothétique.

Plusieurs avantages ont été rapportés suite au comblement de l'alvéole d'extraction avec du PRF. Hauser et al¹²⁶ montrent que l'adjonction de PRF dans l'alvéole d'extraction réduit les changements dimensionnels de la crête osseuse comparée à la cicatrisation naturelle.

Ils notent également que la technique chirurgicale influence les effets du PRF sur la régénération osseuse. Lors d'une extraction complexe, le lambeau muco-périosté réduit l'apport sanguin et inhibe les bienfaits du PRF sur la préservation alvéolaire.

¹²³ Femminella et al., « Clinical comparison of platelet-rich fibrin and a gelatin sponge in the management of palatal wounds after epithelialized free gingival graft harvest: a randomized clinical trial ».

¹²⁴ Moraschini et Barboza, « Use of platelet-rich fibrin membrane in the treatment of gingival recession: a systematic review and meta-analysis ».

¹²⁵ Chappuis et al., « Ridge alterations post-extraction in the esthetic zone: a 3D analysis with CBCT ».

¹²⁶ Hauser et al., « Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study ».

Ainsi, il vaut mieux associer le PRF avec des chirurgies atraumatiques afin de préserver les dimensions de la crête alvéolaire dans un plan de traitement implantaire.

La même année, Suttapreyasri et al¹²⁷ montrent que le PRF ne réduit pas la résorption osseuse au niveau des alvéoles d'extraction par rapport à la cicatrisation naturelle, mais que le PRF a des effets limités, en accélérant la cicatrisation muqueuse les 4 premières semaines.

Du Toit et al, dans une ECRC sur seulement 4 patients, aboutissent à la même conclusion.

Hoagling et al¹²⁸ rapportent que le comblement des alvéoles d'extraction des dents de sagesse (DDS) avec du **PRF divise par 10 le risque d'infections type ostéomyélites** comparé à la cicatrisation naturelle. Cette étude est conduite bilatéralement sur 200 patients, elle fournit donc l'une des plus hautes preuves scientifiques de la réduction du taux d'infection avec l'utilisation du PRF.

Malgré le peu d'étude, le PRF semble un matériau prometteur pour améliorer la cicatrisation osseuse, préserver la qualité et la quantité de crête résiduelle, réduisant sensiblement le risque infectieux et le temps de cicatrisation. Ces avantages sont liés à une opération peu onéreuse et sans risque infectieux.

- **Stabilité implantaire**

Le PRF peut aussi être utilisé lors de la pose immédiate d'un implant.

Öncü et al¹²⁹ évaluent les effets du PRF sur la stabilité implantaire dans une étude prospective contrôlée mais non randomisée. Il compare la stabilité des implants posés au niveau des sites de forage avec une membrane de PRF (tapisse le site de forage) + son exsudat et ceux posés de manière conventionnelle. Les résultats sont meilleurs dans le groupe PRF, avec une amélioration de la stabilité primaire dès la première semaine.

¹²⁷ Suttapreyasri et Leepong, « Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation ».

¹²⁸ Hoaglin et Lines, « Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin ».

¹²⁹ Öncü et Alaaddinoğlu, « The effect of platelet-rich fibrin on implant stability ».

Ces études ont un faible niveau de preuve en dépit de leur design de ECRC : faibles échantillons, suivi à court terme (10 jours à 2 mois), et certaines n'utilisent pas le split mouth design ce qui rajoute des biais inter-individuels. Des études mieux conduites, randomisées, double aveugle évaluant les effets du PRF sur la préservation alvéolaire sont nécessaires. Les résultats obtenus avec l'application de PRF post-extractionnelle rapportent des conclusions contradictoires. Ainsi il serait intéressant d'associer le PRF + RTG comme Panda et al (en 2016) qui semblent avoir des résultats positifs sur la préservation alvéolaire.

3.2.2. Les procédures d'élévation sinusienne

La technique d'élévation sinusienne par voie latérale avec une greffe d'os autogène est considérée comme le gold standard pour régénérer et reconstruire le volume osseux des maxillaires atrophiés en postérieur pour une réhabilitation implantaire. Beaucoup de chercheurs ont tenté de modifier cette procédure à cause de la morbidité associée à l'os prélevé au site donneur.

En 2003, Lundgren¹³⁰ remarque une néoformation osseuse après 3 mois, suite à l'élévation de la membrane de Schneider. Il suggère alors que les greffes osseuses ne sont pas nécessaires au niveau de l'espace sous sinusien car le caillot sanguin est capable de stimuler les propriétés ostéogéniques de la membrane sinusienne.

Cependant, le caillot sanguin pourrait ne pas suffire à remplir toute la cavité et certains supposent qu'un tissu fibrosé entoure les apex des implants altérant leur stabilité secondaire.

Ainsi l'application de concentrés plaquettaires dans le sinus est une approche intéressante pour améliorer la formation osseuse autour des implants.

Peu d'études comparatives sur l'application du PRF lors de sinus lift sont disponibles. Il est utilisé sous forme de caillot pour combler l'espace, et les membranes de PRF peuvent être apposées à la membrane sinusienne mais aussi fermer la fenêtre latérale.

Sur une série de cas non contrôlée, 3 auteurs¹³¹ étudient l'utilisation du PRF comme seul matériau de comblement sinusien avec mise en place immédiate d'implants qui permettent de maintenir l'espace sous-sinusien. Ils concluent que le PRF favorise significativement la

¹³⁰ Lundgren et al., « Bone reformation with sinus membrane elevation: a new surgical technique for maxillary sinus floor augmentation ».

¹³¹ Tajima et al., « Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material » ; Mazar et al., « Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months » ; Simonpieri et al., « Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience ».

cicatrisation osseuse avec des gains de hauteur osseuse allant de 7,52¹³² mm à 10,1¹³³ mm voir 10,4¹³⁴ mm entre le plancher sinusien et le sommet de la crête alvéolaire. Aucun implant posé n'a été perdu après 6 mois, 1 an et 6 ans dans ces trois études respectivement.

L'étude de Mazor et al¹³⁵ montre un os nouvellement formé et de bonne qualité après 6 mois au niveau des fenêtres latérales refermées par deux membranes de PRF.

Ces auteurs concluent que l'application du PRF dans les procédures d'élévations sinusiennes est un protocole fiable malgré le manque de preuve et de groupe contrôle.

Comme en parodontologie, d'autres études évaluent les effets du caillot de PRF mélangé à un substitut osseux pour augmenter le volume osseux maxillaire. L'étude prospective de Tatullo et al,¹³⁶ suivie sur 3 ans, compare les effets de l'association du PRF + Bio oss au comblement par bio oss seul dans la cavité sinusienne lors d'un sinus lift par voie latérale. Les résultats ne montrent pas de différences significatives. Le PRF ne semble pas avoir d'effet sur la maturation du bio oss.

Les avantages de PRF + Bio oss sont :

- **la diminution du temps de cicatrisation globale,**
- **la prévention des risques de perforation de la membrane en y apposant la membrane de PRF,**
- **la stabilisation du matériau de greffe. Il devient plus facile à manipuler une fois le PRF mélangé au Bio oss créant un liant entre les particules osseuses.**

Dans une revue systématique de 2016, Ali et al¹³⁷ analysent 8 études cliniques sur 290 publications qui concernent l'application du PRF dans les procédures de sinus lift. La grande hétérogénéité entre les études ne permet pas la conception d'une méta-analyse. Cette revue réunit : 3 articles utilisant le PRF comme seul matériau de comblement (exposés précédemment) et 5 autres articles utilisant le PRF + DFDBA (os lyophilisé déminéralisé d'origine humaine) ou PRF + Bio oss dans 209 sinus lift. Les résultats semblent prometteurs dans les 3 études testant le PRF seul. Dans les 5 autres études, **le PRF semble accélérer la**

¹³² Tajima et al., « Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material ».

¹³³ Mazor et al., « Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months ».

¹³⁴ Simonpieri et al., « Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience ».

¹³⁵ Mazor et al., « Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months ».

¹³⁶ Tatullo et al., « Platelet Rich Fibrin (P.R.F.) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones: clinical and histological evaluations ».

¹³⁷ Ali, Bakry, et Abd-Elhakam, « Platelet-rich fibrin in maxillary sinus augmentation: a systematic review ».

maturation des allogreffes DFDBA contrairement aux xéno-greffes où il ne montre pas de bénéfice additionnel, et la membrane de PRF semble efficace pour le scellement des fenêtres latérales.¹³⁸

Bien que les résultats ne semblent pas confirmer l'efficacité du PRF seul ou associé à des substituts osseux par rapport à d'autres biomatériaux lors de sinus lift ; il reste facile d'utilisation, peu onéreux, et associé à des forts taux de succès implantaires. Plus d'études standardisées, randomisées, double aveugle et contrôlées selon un split mouth design sont nécessaires pour évaluer et mieux comprendre les bénéfices du PRF lors des sinus lift.

3.3. Contrôle de la douleur post-opératoire avec PRF

En 2015, plusieurs études cliniques randomisées, contrôlées et doubles aveugles évaluent les effets du PRF sur les suites opératoires des extractions des dents de sagesse (DDS) enclavées ou incluses. Ozgul et al¹³⁹ montrent que le PRF est efficace sur l'œdème post-opératoire mais ne trouve pas de différence significative sur l'intensité de la douleur entre le groupe avec PRF et le groupe contrôle. Cependant, l'étude se fait seulement sur 7 jours et utilise le split mouth design ce qui peut influencer la perception de la douleur.

Kumar et al¹⁴⁰ étudient également son influence sur la douleur, l'œdème et le trismus au niveau du site opératoire mais aussi sur la cicatrisation parodontale de la dent adjacente à la DDS. Dès le premier jour, les suites post-opératoires sont moins importantes dans le groupe traité avec PRF par rapport au groupe sans.

La littérature suggère que l'extraction des DDS incluses entraîne des défauts parodontaux multiples en distal des 2^{ème} Molaires. Kumar montre qu'au bout de 3 mois, la profondeur de poche a plus rapidement diminué et est significativement inférieure dans le groupe avec PRF. Dans une revue systématique de 2011, Del Fabbro¹⁴¹ avait conclu, que le PRF permettait de diminuer l'inconfort, et améliorerait la cicatrisation tissulaire au niveau des alvéoles d'extraction. Les études de 2015 confirment ces résultats.

¹³⁸ Gassling et al., « Comparison of two different absorbable membranes for the coverage of lateral osteotomy sites in maxillary sinus augmentation: a preliminary study ».

¹³⁹ Ozgul et al., « Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: randomized multicenter split-mouth clinical trial ».

¹⁴⁰ Kumar et al., « Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical study ».

¹⁴¹ Del Fabbro, Bortolin, et Taschieri, « Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing ? : a systematic review ».

Le PRF peut être considéré comme une option viable pour améliorer les suites post-opératoires après l'extraction des DDS enclavées ou retenues. Cependant, les limitations de ces études qui présentent de petits échantillons de patients et un suivi souvent court (3 mois) ne permettent pas d'observer une réelle amélioration de la cicatrisation alvéolaire, et d'évaluer la stabilité des résultats. Des études avec de plus grands échantillons et menées sur plus long terme sont nécessaires.

3.4. Patients à risque

3.4.1. Patients sous bisphosphonate (BP)¹⁴²

Selon l'afssaps (agence française de sécurité sanitaire des produits de santé), les ostéonécroses des maxillaires liées aux bisphosphonates (ONBP) peuvent être définie par les 4 caractéristiques suivantes :

- Traitement par BP antérieur ou en cours.
- Lésion de la muqueuse au niveau de la région maxillo-faciale mettant à nu l'os nécrosé, et persistant depuis plus de 8 semaines.
- Absence d'antécédents de radiothérapie dans la région maxillaire.
- Absence de localisation métastatique au niveau de la zone d'ostéonécrose.

L'incidence de ces lésions varie entre 0,8% à 12% dont 66% apparaissent suite à une chirurgie et les 34 % suite à un traumatisme chronique/aigue ou une infection. Leur incidence est dose dépendante donc liée à la durée du traitement sous BP et la dose administrée. La voie d'administration intraveineuse est plus à risque d'en provoquer.

Le traitement des ONBP est extrêmement compliqué. L'objectif est d'éviter l'extension de la nécrose et de diminuer les douleurs. Les traitements conservateurs à base de bain de bouche, antibiotiques, technique laser, oxygène hyperbare ou thérapeutique à l'ozone sont privilégiés.

Philippe Lesclous rapporte que la cicatrisation muqueuse est meilleure après un traitement chirurgical qu'avec un traitement purement conservateur sur les ONBP. Le taux de succès des techniques chirurgicales avoisine les 84 %.

Beaucoup de rapports de cas et études cliniques non contrôlées évaluent l'effet des membranes+caillots de PRF sur les ONBP modérées suivant le curetage chirurgical. Ces lésions, persistent habituellement 8 semaines après un traitement palliatif ou chirurgical. Cependant

¹⁴² Del Fabbro, Gallesio, et Mozzati, « Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention : a systematic review of the literature ».

dans ces études, ils observent une fermeture complète de la plaie au bout de 1 à 4 mois¹⁴³ après l'avoir traité avec du PRF, et obtiennent un taux de succès à 77%.¹⁴⁴ Une revue¹⁴⁵ a tenté de rassembler l'ensemble de ces études mais leur trop grande hétérogénéité ne permet ni de les comparer ni de faire une méta-analyse de ces données.

Depuis 2013, la SFCO (Société Française de Chirurgie Orale) recommande l'apport de concentrés plaquettaires après une extraction chez les patients sous bisphosphonate pour prévenir les risques d'ostéonécrose.

Malgré ces limitations, ces études rapportent des effets positifs du PRF sur la cicatrisation des tissus mous et durs. Elles suggèrent que le PRF pourrait diminuer le risque de récurrence et l'incidence de ces lésions.

A l'hôpital Albert Chenevier, nous avons indiqué cette thérapeutique chez une patiente atteinte d'une ostéonécrose de stade 2 (annexe 3), à la mandibule. Le cas clinique sera décrit en Annexe.

3.4.2. Patients diabétiques

Aucune étude clinique n'a été faite jusqu'à présent, évaluant les effets du PRF sur des patients diabétiques, en chirurgie orale. Seule une étude¹⁴⁶ expérimentale, prospective et contrôlée sur des lapins diabétiques, étudie les effets du PRF sur la régénération osseuse au niveau de défauts de la calvaria.

Les résultats histologiques et au Cone beam (CBCT) montrent une plus grande quantité d'os néoformé dans le sous groupe [os autogène + PRF] comparé à [os autogène seul] chez les lapins sains et diabétiques à 4 et 8 semaines. Le volume d'os néoformé reste plus bas pour les lapins diabétiques par rapport aux lapins sains. Cette étude montre que l'association [PRF + os autogène] stimule la régénération osseuse dans les 2 groupes.

¹⁴³ Soydan et Uckan, « Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report ».

¹⁴⁴ Kim, Kim, et Kim, « Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study ».

¹⁴⁵ Del Fabbro, Galesio, et Mozzati, « Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention : a systematic review of the literature ».

¹⁴⁶ Durmuşlar et al., « Evaluation of the effects of platelet-rich fibrin on bone regeneration in diabetic rabbits ».

Des études cliniques randomisées et contrôlées chez l'homme sont nécessaires pour mieux comprendre les effets du PRF sur les patients diabétiques.

Remarque : La seule étude¹⁴⁷ qui inclut des patients diabétiques, est celle testant l'application du PRF sur les ONBP. 2 échecs sont constatés mais ne concerne pas les patients diabétiques (nombre de patient non précisé). On ne peut pas conclure que le PRF soit efficace pour traiter ces lésions chez les diabétiques. Mais il serait intéressant d'approfondir cette voie de recherche afin de savoir si effectivement le PRF accélérerait la cicatrisation tissulaire chez ce type de patients dont la cicatrisation est plus lente et le risque infectieux plus élevé.

3.4.3. Patients sous chimiothérapie

La seule étude trouvée est une étude expérimentale, interventionnelle, randomisée, contrôlée et prospective¹⁴⁸ sur des hamsters. Ils évaluent les effets cicatriciels d'une application topique de PRF sur les mucosites orales induites par chimiothérapie. L'incidence des mucosites varie entre 20 à 40 % des patients recevant des agents cytotoxiques. Très douloureuses, elles affectent la qualité de vie du patient et son alimentation. En général, le traitement conservateur permet de contrôler la douleur mais peu de traitement favorise la cicatrisation.

L'apport du PRF sur ces lésions permet de diminuer plus rapidement la taille de l'ulcération et la douleur par rapport à une cicatrisation naturelle ou à un traitement à base de colle de fibrine. L'analyse histologique montre que l'afflux de cellules épithéliales s'oppose aux cellules inflammatoires dans le groupe avec PRF.

Cependant, il existe un biais important, le groupe traité avec PRF selon les auteurs, est en réalité traité par l'association PRF + colle de fibrine qui sert à fixer les membranes de PRF sur les lésions. Cette étude est d'un faible niveau de preuve mais les résultats sont prometteurs. Ainsi, des études cliniques comparatives sur l'homme seront nécessaires.

3.4.4. Patients présentant des problèmes d'hémostase

En 2011, une seule étude clinique interventionnelle, prospective mais non contrôlée¹⁴⁹ évalue les effets du PRF sur le contrôle des risques hémorragiques suite aux extractions effectuées chez

¹⁴⁷ Kim, Kim, et Kim, « Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study ».

¹⁴⁸ Horii et al., « Platelet-rich fibrin has a healing effect on chemotherapy-induced mucositis in hamsters ».

¹⁴⁹ Sammartino et al., « Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin ».

des patients sous antivitamines K. Sur 50 patients, 76% ont une hémostase complète, sans complication le jour de la chirurgie ni les deux jours suivants. 4% déclare une hémorragie sévère, contrôlée rapidement par des agents hémostatiques. Au bout d'une semaine, toutes les alvéoles sont fermées, aucune douleur ni alvéolite ne sont répertoriées. La surveillance des patients sur 1 an n'a montré aucune complication post-chirurgicale, ni embolie ni endocardite. Sammartino et al¹⁵⁰ concluent que le PRF peut être utilisé comme agent hémostatique pour prévenir les complications liées aux extractions dentaires chez des patients sous anticoagulants.

Cependant, on remarque que l'étude ne respecte pas le protocole standard pour préparer le PRF : - centrifugation du sang pendant 18 min au lieu de 10 - 12 min,

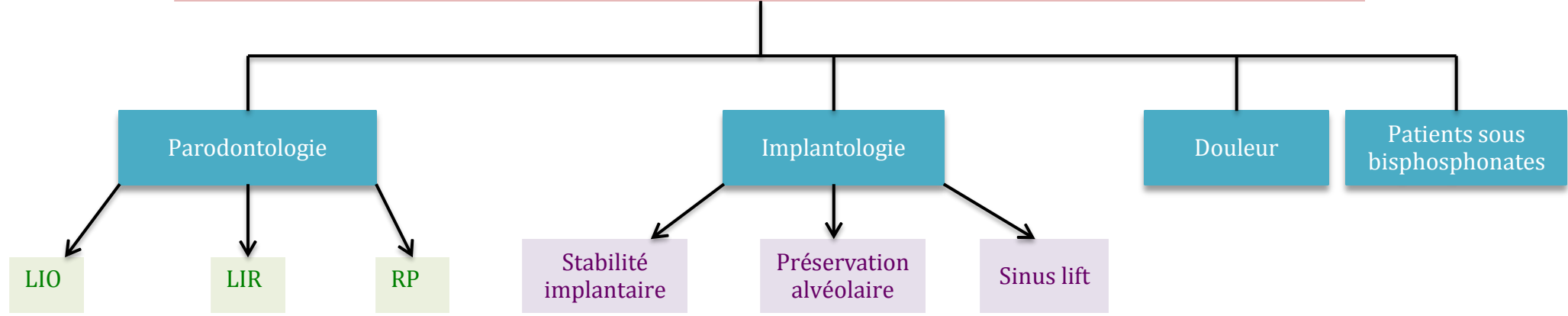
- préparation 20 min avant sa mise en place dans l'alvéole

Les auteurs justifient ce choix pour raffermir le caillot mais cette méthode risque d'éliminer certaines cellules et molécules du caillot de fibrine et les 20 min d'attente entraîne une perte partielle de l'exsudat du PRF dans les tubes ce qui en diminue ses propriétés.

Il serait intéressant de comparer cette méthode avec les moyens hémostatiques actuels et une préparation standard du PRF, dans une étude randomisée et contrôlée.

¹⁵⁰ Ibid.

Applications et intérêts du PRF en chirurgie orale dans la limite des données actuelles de la littérature scientifique.



[PRF+LA] > LA ↓ PP ↑Gain d'attache ↑comblement osseux	PRF > LA ↓ PP ↑Gain d'attache ↑comblement osseux	[PRF+LDC] ≥ LDC
PRF = [ROG avec allogreffe]	[PRF+RSV+HA] et [PRF+HA] > HA seul Améliore la cicatrisation	[PRF+LDC] = [EMD + LDC] mais + de TK avec EMD
[PRF + Allogreffe] > Allogreffe seule		(PRF+LDC) = [TC + LDC] mais + de TK avec TC
[PRF+HA] > HA		
[PRF+ RTG] > RTG seul		

(PRF+ exsudat sur revêtement implantaire) > pose conventionnelle Dès 1 semaine	PRF + Chirurgie atraumatique > cicatrisation naturelle	PRF seul + Pose immédiate d'implant lors d'un sinus lift par voie latérale: - ↑ hauteur de la crête osseuse de 7,52 à 10,4mm - 0 échec implantaire - néoformation osseuse au niveau de la fenêtre latérale (PRF + Bio oss) = Bio oss seul 0 différence des résultats cliniques et radio. Mais stabilise les particules osseuses => facilite la manip
	PRF dans alvéole = sans accélération de la cicatrisation avec PRF	
	PRF dans alvéole = sans PRF: divise par 10 le risque infectieux	(PRF + Allogreffe) > Allogreffe seul

(PRF + LDC) > (TC + LDC) - avec PRF : 0 morbidité - cicatrisation précoce corrélée à moins d'inconfort dès les 2 premières semaines	PRF ↓ les risques de récives des ONBP et leurs incidences Recommandation SFCO: - prévention des ONBP en comblant l'alvéole d'extraction par des concentrés plaquettaire - Recouvrement des lésions une fois curetées.
(PRF + LDC) > (EMD + LDC) avec PRF : - douleur SS les 5 premiers jours	
PRF dans alvéole des DDS > Sans ↓ œdème ↓ trimus ↓ douleur ↓ + rapide PP de la dent adjacente PRF au palais > aux éponges de gélatines (suite au prélèvement du TC)	

Source : Auteur

4. Discussion

Les études citées sont principalement des ECRC, à l'exception des études sur les sinus lift et celles sur les patients à risque.

Le but est d'évaluer la littérature récente, en français et en anglais, concernant les effets du PRF sur la cicatrisation des plaies voire la régénération/réparation tissulaire en chirurgie orale.

Pour mieux appréhender les performances du PRF, ses applications thérapeutiques sont comparées aux traitements conventionnels (comme le LA seul pour traiter les LIO/ LIR) ou à la cicatrisation naturelle (au niveau des alvéoles d'extraction par exemple).

L'analyse des publications révèle de grandes variations des résultats, avec un manque général de preuves concluantes causées par l'hétérogénéité des protocoles d'étude. Les conclusions actuelles sont des lignes directrices pour les prochaines études.

Le PRF étant un concentré plaquettaire riche en facteurs de croissance, beaucoup d'études lui confèrent des propriétés régénératrices.¹⁵¹ Ainsi, il est étudié dans les techniques de RTG, en tant que biomatériau de comblement et membrane barrière et donne des résultats controversés. Sam et al¹⁵² mettent en évidence en 2015 qu'il n'a pas les propriétés mécaniques ni biochimiques appropriées pour permettre une régénération osseuse à lui seul.

En 2016, Panda et al¹⁵³ l'associe à une membrane collagénique ce qui améliore significativement le niveau d'attache et le gain osseux au niveau des LIO par rapport à une technique de RTG conventionnel. Plus d'études, mieux conduites, sont encore nécessaires pour permettre une conclusion générale à ce sujet.

L'ensemble des études semble mettre en valeur le potentiel réparateur du PRF sur les tissus parodontaux. L'application du PRF pour traiter les LIR montre une réduction des poches parodontales et un gain d'attache clinique significativement plus importants comparé au LA seul. De même, le mélange du PRF + allogreffe améliore les paramètres cliniques des LIO. Ce qui prouve que l'adjonction du PRF supporte la réparation des tissus mous par rapport à la pose de biomatériau seul. Il manque, à ce jour, des analyses histologiques sur l'homme pour déterminer si cette réparation parodontale est une régénération ad integrum.

¹⁵¹ Preeja et Arun, « Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration ».

¹⁵² Sam, Vadakkekuttikal, et Amol, « In vitro evaluation of mechanical properties of platelet-rich fibrin membrane and scanning electron microscopic examination of its surface characteristics ».

¹⁵³ Panda et al., « Additive effect of autologous platelet concentrates in treatment of intrabony defects ».

Pour le traitement des RP de classe I et II de Miller avec PRF, les différentes ECRC montrent des pourcentages de recouvrement radiculaire équivalents à ceux trouvés avec le TC enfoui. Cependant, une plus grande quantité de tissus kératinisés est obtenue avec le TC enfoui par rapport au PRF. Ces deux procédures sont efficaces avec des taux de succès à 80 %. Pour les départager, le fort taux de morbidité au niveau du site donneur du TC et la compétence accrue du praticien nécessaire pour le prélever sont des arguments en défaveur de la procédure avec TC enfoui. Le PRF serait une technique alternative pour le traitement des RP de classe I et II de Miller. Comme pour les autres domaines de la chirurgie orale, des études plus longues suivant un protocole standardisé, sur de plus grand échantillon seront nécessaires pour affirmer que le PRF est aussi efficace que les techniques conventionnelles.

En dehors des propriétés régénératrices, les propriétés anti-infectieuses du PRF ont aussi été mises en avant.¹⁵⁴ Dans la revue rétrospective contrôlée d'Hoaglin,¹⁵⁵ l'adjonction de PRF divise par 9,5 l'incidence d'ostéites suite à l'extraction des 3^{ème} molaires. Cette propriété est due à la présence de leucocytes et de macrophages qui offrent des défenses immunitaires contre les pathogènes de la cavité buccale.

En plus de leur rôle immunitaire, les macrophages des tissus osseux stimuleraient le remodelage tissulaire osseux par la sécrétion de cytokines et surtout en présence de greffe osseuse.¹⁵⁶

Les nouveaux protocoles de PRF, A-PRF et A-PRF+ proposent une formule plus riche en leucocytes et donc plus riches en facteurs de croissance.¹⁵⁷

Ainsi, une meilleure connaissance du rôle des leucocytes sur le remodelage tissulaire permettrait de mieux appréhender les propriétés du A-PRF.¹⁵⁸

Cette étude pose la question de l'intérêt de cette libération accrue de facteurs de croissance. Car nous savons que les molécules comme PDGF et TGF β peuvent stimuler la prolifération cellulaire comme mener vers une apoptose selon leur quantité, l'environnement et le type cellulaire présent. **Il faudrait plutôt identifier la dose idéale de cytokines pour favoriser le développement cellulaire.**

¹⁵⁴ Eshghpour et al., « Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following mandibular third molar surgery: a double-blinded randomized clinical trial ».

¹⁵⁵ Hoaglin et Lines, « Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin ».

¹⁵⁶ Miron et al., « Platelet-rich fibrin and soft tissue wound healing : a systematic review » ; Fujioka-Kobayashi et al., « Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response ».

¹⁵⁷ Fujioka-Kobayashi et al., « Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response ».

¹⁵⁸ Miron et al., « Platelet-rich fibrin and soft tissue wound healing : a systematic review ».

Malgré de nombreuses études cliniques sur le PRF, une seule ECRC¹⁵⁹ s'est intéressée à l'associer au technique de RTG et seulement 3¹⁶⁰ l'ont évalué sur la préservation alvéolaire pré-implantaire. Elles présentent de nombreuses limitations :

leur suivi s'étend seulement sur 2 mois, avec des échantillons compris entre 4 à 33 patients et les paramètres évalués sont trop hétérogènes voir non reproductibles¹⁶¹ (utilisation non systématique d'un bloc de morsure et/ou d'un stent).

Enfin, les études sur les sinus lift sont principalement des séries de cas avec un niveau de preuve très faible. Les effets du PRF sur la régénération osseuse restent encore à prouver dans des études mieux conduites.

Le PRF reste une option fiable pour **contrôler la douleur et les suites post-opératoires** après l'extraction des dents de sagesse ou lors de chirurgie orthodontique.

Enfin, pour les patients à risque, les études sélectionnées sont des études cliniques non contrôlées, des série de cas voir des études expérimentales sur des animaux. Elles montrent toutes **une accélération de la cicatrisation muqueuse au bout de 2-3 jours** et une diminution de l'inconfort. Cependant, leur faible niveau de preuve ne permet pas de mettre en valeur les facultés régénératrices du PRF. Leurs résultats prometteurs encouragent à persévérer sur cette voie, et peut être à élargir les champs d'application du PRF.

Les récentes études semblent se tourner vers les nouveaux protocoles de PRF : I-PRF et A-PRF. Les dernières études publiées testent et comparent les effets des A-PRF¹⁶² par rapport au PRF standard sur l'activité des fibroblastes gingivaux et leur biocompatibilité tout en mesurant le relargage de cytokines. Le I-PRF, quant à lui, est exploité dans plusieurs vidéos comme stabilisateur de greffe. L'équipe de Wang et Miron l'utilise également comme adjuvant chirurgical sur le revêtement implantaire pour augmenter la stabilité implantaire dans une étude en cours. Ainsi, les prochaines études cherchent à déterminer la meilleure formule de PRF pour potentialiser ses propriétés régénératrices en misant sur un apport accru en leucocytes et en facteurs de croissance.

¹⁵⁹ Panda et al., « Additive effect of autologous platelet concentrates in treatment of intrabony defects ».

¹⁶⁰ Hauser et al., « Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study » ; Suttapreyasri et Leepong, « Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation ».

¹⁶¹ Hauser et al., « Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study » ; Suttapreyasri et Leepong, « Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation ».

¹⁶² Kobayashi et al., « Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF ».

Les cliniciens, adeptes du PRF utilisent presque quotidiennement du A-PRF.

Pourtant, il n'y a aucun recul clinique sur l'intérêt du A-PRF en chirurgie orale dans des études in vitro, in vivo ou cliniques. Ainsi, les futures études vont probablement s'intéresser à l'histologie de ces nouveaux procédés et leurs applications cliniques dans le monde médical.

Enfin, le manque de standardisation des matériels et méthodes, le monopole et le droit de regard de la même équipe de chercheurs réduisent l'objectivité de ces études.

Conclusion

Cette thèse montre l'intérêt croissant des cliniciens et des chercheurs du monde entier sur les applications cliniques du PRF en chirurgie orale ces 16 dernières années.

Les preuves accumulées¹⁶³ ces dernières années, démontrent **un potentiel** régénérateur et aucune complication liée à son utilisation n'a été répertoriée. La combinaison du PRF avec les thérapeutiques régénératrices montre des résultats favorables surtout en chirurgie parodontale sur les LIO, LIR ou les RP.

Le PRF démontre également un fort potentiel anti-infectieux au niveau des alvéoles d'extractions ou des lésions péri-apicales.

Il peut également influencer positivement la préservation alvéolaire et être une aide opératoire lors de sinus lift.

Enfin, l'amélioration de la cicatrisation avec ce matériau est une voie de recherche intéressante **pour traiter les patients à risque.**

Plus d'études randomisées, avec des méthodes et des protocoles standardisés, et un suivi à plus long terme doivent être entreprises pour mieux étudier le potentiel régénérateur de cette source autologue riche en facteurs de croissance et peu coûteuse que représente le PRF et ses dérivés (A-PRF, A-PRF + et I-PRF).

¹⁶³ Gassling et al., « Platelet-rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering ».

Bibliographie

- Agarwal, A., N.-D. Gupta, et A. Jain. « Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze- dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects: a randomized split mouth clinical trial ». *Acta odontologica scandinavica* 74, n^o 1 (2016): 36- 43. doi:10.3109/00016357.2015.1035672.
- Agarwal, S. K., R. Jhingran, V. K. Bains, R. Srivastava, R. Madan, et I. Rizvi. « Patient- centered evaluation of microsurgical management of gingival recession using coronally advanced flap with platelet-rich fibrin or amnion membrane: a comparative analysis ». *European journal of dentistry* 10, n^o 1 (2016): 121- 33. doi:10.4103/1305-7456.175686.
- Agrawal, M., et V. Agrawal. « Platelet rich fibrin and its applications in dentistry : a review article ». *National journal of medical and dental research* 2, n^o 3 (2014): 51- 58.
- Ali, S., S. A. Bakry, et H. Abd-Elhakam. « Platelet-rich fibrin in maxillary sinus augmentation: a systematic review ». *The journal of oral implantology* 41, n^o 6 (2015): 746- 53. doi:10.1563/aaid-joi-D-14-00167.
- Aroca, S., T. Keglevich, B. Barbieri, I. Gera, et D. Etienne. « Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study ». *Journal of periodontology* 80, n^o 2 (2009): 244- 52. doi:10.1902/jop.2009.080253.
- Bajaj, P., A. R. Pradeep, E. Agarwal, N. S. Rao, S. B. Naik, Priyanka N., et N. Kalra. « Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized controlled clinical trial ». *Journal of periodontal research* 48, n^o 5 (2013): 573- 81. doi:10.1111/jre.12040.
- Bettega, G., et E. Schir. « Dérivés plaquettaires et chirurgie orale et maxillo-faciale ». *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale* 113, n^o 4 (2012): 205- 11. doi:10.1016/j.stomax.2012.05.007.
- Boneu, B, et JP Cazenave. *Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose*. 2e éd. Reims: Boehringer Ingelheim, 1997.
- Butt, A. J., S. M. Firth, et R. C. Baxter. « The IGF axis and programmed cell death ». *Immunology and cell biology* 77, n^o 3 (1999): 256- 62. doi:10.1046/j.1440-1711.1999.00822.x.
- Chang, I.-C., C.-H. Tsai, et Y.-C. Chang. « Platelet-rich fibrin modulates the expression of extracellular signal-regulated protein kinase and osteoprotegerin in human osteoblasts ». *Journal of biomedical materials research part a* 95A, n^o 1 (2010): 327-32. doi:10.1002/jbm.a.32839.
- Chappuis, V., O. Engel, M. Reyes, K. Shahim, L.-P. Nolte, et D. Buser. « Ridge alterations post-extraction in the esthetic zone: a 3D analysis with CBCT ». *Journal of dental research* 92, n^o 12 Suppl (2013): 195S- 201S. doi:10.1177/0022034513506713.
- Chiapasco, M, M Zaniboni, et L Rimondini. « Dental implants placed in grafted maxillary sinuses: a retrospective analysis of clinical outcome according to the initial clinical situation and a proposal of defect classification ». *Clinical oral implants research* 19, n^o 4 (2008): 416- 28. doi:10.1111/j.1600-0501.2007.01489.x.
- Chignon-Sicard, B., C. A. Georgiou, E. Fontas, S. David, P. Dumas, T. Ihrari, et E. Lebreton. « Efficacy of leukocyte- and platelet-rich fibrin in wound healing: a randomized controlled clinical trial ». *Plastic and reconstructive surgery* 130, n^o 6 (2012): 819e- 829e. doi:10.1097/PRS.0b013e31826d1711.
- Chong, LY, LY Chien, MC Chung, K Liang, JCS Lim, JH Fu, CH Wang, et PC Chang.

« Controlling the Proliferation and Differentiation Stages to Initiate Periodontal Regeneration ». *Connective Tissue Research* 54, n^o 2 (2013): 101-7. doi:10.3109/03008207.2012.751985.

Choukroun, J., F. Adda, C. Schoeffler, et A. Vervelle. « Une opportunité en parodontologie : le PRF ». *Implantodontie*, n^o 41 (2001): 55-62.

Clipet, F., S. Tricot, N. Alno, M. Massot, H. Solhi, G. Cathelineau, F. Perez, G. De Mello, et P. Pellen-Mussi. « In vitro effects of Choukroun's platelet-rich fibrin conditioned medium on 3 different cell lines implicated in dental implantology ». *Implant Dentistry* 21, n^o 1 (2012): 51-56. doi:10.1097/ID.0b013e31822b9cb4.

Danielsen, P., B. Jørgensen, T. Karlsmark, L. N. Jørgensen, et M. S. Agren. « Effect of topical autologous platelet-rich fibrin versus no intervention on epithelialization of donor sites and meshed split-thickness skin autografts: a randomized clinical trial ». *Plastic and reconstructive surgery* 122, n^o 5 (2008): 1431-40. doi:10.1097/PRS.0b013e318188202c.

Del Fabbro, M., M. Bortolin, et S. Taschieri. « Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing ? : a systematic review ». *International journal of oral and maxillofacial surgery* 40, n^o 9 (2011): 891-900. doi:10.1016/j.ijom.2011.04.009.

Del Fabbro, M., G. Galesio, et M. Mozzati. « Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention : a systematic review of the literature ». *European journal of cancer* 51, n^o 1 (2015): 62-74. doi:10.1016/j.ejca.2014.10.015.

Dohan, D. M., J. Choukroun, A. Diss, S. L. Dohan, A. J. J. Dohan, J. Mouhyi, et B. Gogly. « Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 101, n^o 3 (2006): e37-44. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.008.

———. « Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 101, n^o 3 (2006): e45-50. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.009.

———. « Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? » *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 101, n^o 3 (2006): e51-55. doi:10.1016/j.tripleo.2005.07.010.

Dohan Ehrenfest, D. M., G. M. De Peppo, P. Doglioli, et G. Sammartino. « Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies ». *Growth factors* 27, n^o 1 (2009): 63-69. doi:10.1080/08977190802636713.

Dohan Ehrenfest, D. M., M. Del Corso, A. Diss, J. Mouhyi, et J.-B. Charrier. « Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane ». *Journal of periodontology* 81, n^o 4 (2010): 546-55. doi:10.1902/jop.2009.090531.

Dohan, S., A. Dohan, J. Choukroun, A. Diss, A. Simonpieri, M.-O. Girard, et D. Dohan. « De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique ». *Autologous platelet concentrates for topical use* 1 (2005): 141-80. doi:10.1016/j.emcodo.2005.04.001.

Dridi, S.-M., A.-L. Ejeil, et F. Gaultier. *La gencive pathologique de l'enfant à l'adulte : diagnostics et thérapeutiques*. Paris: Information dentaire, 2013.

Durmuşlar, M. C., U. Ballı, F. Öngöz Dede, Ş. Bozkurt Doğan, A. F. Mısır, E. Barış, Z. Yılmaz, H. H. Çelik, et A. Vatansever. « Evaluation of the effects of platelet-rich fibrin on bone regeneration in diabetic rabbits ». *Journal of cranio-maxillo-facial surgery* 44, n^o 2 (2016): 126-33. doi:10.1016/j.jcms.2015.11.009.

Elgendy, E. A., et T. E. Abo Shady. « Clinical and radiographic evaluation of nanocrystalline

hydroxyapatite with or without platelet-rich fibrin membrane in the treatment of periodontal intrabony defects ». *Journal of indian society of periodontology* 19, n^o 1 (2015): 61- 65. doi:10.4103/0972-124X.148639.

Eshghpour, M., P. Dastmalchi, A. H. Nekooei, et A. H. Nejat. « Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following mandibular third molar surgery: a double-blinded randomized clinical trial ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 72, n^o 8 (2014): 1463-67. doi:10.1016/j.joms.2014.03.029.

Femminella, B., M. C. Iaconi, M. Di Tullio, L. Romano, B. Sinjari, C. D'Arcangelo, P. De Ninis, et M. Paolantonio. « Clinical comparison of platelet-rich fibrin and a gelatin sponge in the management of palatal wounds after epithelialized free gingival graft harvest: a randomized clinical trial ». *Journal of periodontology* 87, n^o 2 (2016): 103- 13. doi:10.1902/jop.2015.150198.

Fujioka-Kobayashi, M., R. J. Miron, M. Hernandez, U. Kandalam, Y. Zhang, et J. Choukroun. « Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response ». *Journal of periodontology* 88, n^o 1 (2017): 112- 21. doi:10.1902/jop.2016.160443.

Gachet, C. « Molecular mechanisms of platelet activation ». *Bulletin de l'académie nationale de médecine* 197, n^o 2 (2013): 361- 73.

Garin, P., F. Mullier, D. Gheldof, J.-M. Dogne, L. Putz, et J. P. Van Damme. « Platelet-rich fibrin (PRF): an autologous packing material for middle ear microsurgery ». *B-ENT* 10, n^o 1 (2014): 27-34.

Gassling, V., T. Douglas, P. H. Warnke, Y. Açil, J. Wiltfang, et S. T. Becker. « Platelet-rich fibrin membranes as scaffolds for periosteal tissue engineering ». *Clinical oral implants research* 21, n^o 5 (2010): 543- 49. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01900.x.

Gassling, V., N. Purcz, J.-H. Braesen, M. Will, M. Gierloff, E. Behrens, Y. Açil, et Joerg Wiltfang. « Comparison of two different absorbable membranes for the coverage of lateral osteotomy sites in maxillary sinus augmentation: a preliminary study ». *Journal of cranio- maxillo-facial surgery* 41, n^o 1 (2013): 76- 82. doi:10.1016/j.jcms.2012.10.015.

Ghanaati, S., P. Booms, A. Orłowska, A. Kubesch, J. Lorenz, J. Rutkowski, C. Landes, R. Sader, C. Kirkpatrick, et J. Choukroun. « Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells ». *The journal of oral implantology* 40, n^o 6 (2014): 679- 89. doi:10.1563/aaid-joi-D-14-00138.

Guibaud, J. P., F. Forestier, et G. Janvier. « Hémocompatibilité et biomatériaux ». *ITBM- RBM : recherche et ingénierie biomédicale* 23, n^o Suppl. 1 (2002): 22- 26. doi:10.1016/S1297-9562(02)80039-0.

Gurevich, O., A. Vexler, G. Marx, T. Prigozhina, L. Levdansky, S. Slavin, I. Shimeliovich, et R. Gorodetsky. « Fibrin microbeads for isolating and growing bone marrow-derived progenitor cells capable of forming bone tissue ». *Tissue engineering* 8, n^o 4 (2002): 661- 72. doi:10.1089/107632702760240571.

Hauser, F., N. Gaydarov, I. Badoud, L. Vazquez, J.-P. Bernard, et P. Ammann. « Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study ». *Implant dentistry* 22, n^o 3 (2013): 295- 303. doi:10.1097/ID.0b013e3182906eb3.

He, L., Y. Lin, X. Hu, Y. Zhang, et H. Wu. « A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 108, n^o 5 (2009): 707- 13. doi:10.1016/j.tripleo.2009.06.044.

Hiremath, H., T. Motiwala, P. Jain, et S. Kulkarni. « Use of second-generation platelet concentrate (platelet-rich fibrin) and hydroxyapatite in the management of large periapical

inflammatory lesion: a computed tomography scan analysis ». *Indian journal of dental research* 25, n^o 4 (2014): 517- 20. doi:10.4103/0970-9290.142556.

Hoaglin, D. R., et GK. Lines. « Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin ». *International journal of dentistry* 2013 (2013): 875380. doi:10.1155/2013/875380.

Horii, K., T. Kanayama, H. Miyamoto, T. Kohgo, T. Tsuchimochi, T. Shigetomi, et M. Yokoi. « Platelet-rich fibrin has a healing effect on chemotherapy-induced mucositis in hamsters ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 117, n^o 4 (2014): 445-53. doi:10.1016/j.oooo.2013.12.004.

Jadhav, G. R., D. Shah, et S. S. Raghvendra. « Autologous platelet rich fibrin aided revascularization of an immature, non-vital permanent tooth with apical periodontitis: a case report ». *Journal of natural science, biology, and medicine* 6, n^o 1 (2015): 224- 25. doi:10.4103/0976-9668.149187.

Jankovic, S., Z. Aleksic, P. Klokkevold, V. Lekovic, B. Dimitrijevic, E. B. Kenney, et P. Camargo. « Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial ». *The international journal of periodontics & restorative dentistry* 32, n^o 2 (2012): e41-50.

Jankovic, S., Z. Aleksic, I. Milinkovic, et B. Dimitrijevic. « The coronally advanced flap in combination with platelet-rich fibrin (PRF) and enamel matrix derivative in the treatment of gingival recession: a comparative study ». *The european journal of esthetic dentistry* 5, n^o 3 (2010): 260-73.

Kawase, T., M. Kamiya, M. Kobayashi, T. Tanaka, K. Okuda, L. F. Wolff, et H. Yoshie. « The heat-compression technique for the conversion of platelet-rich fibrin preparation to a barrier membrane with a reduced rate of biodegradation: Heat-compressed PRF as an effective barrier membrane ». *Journal of biomedical materials research* 103, n^o 4 (2015): 825-31. doi:10.1002/jbm.b.33262.

Keceli, H. G., G. Kamak, E. O. Erdemir, M. S. Evginer, et A. Dolgun. « The adjunctive effect of platelet-rich fibrin to connective tissue graft in the treatment of buccal recession defects: results of a randomized, parallel-group controlled trial ». *Journal of periodontology* 86, n^o 11 (2015): 1221-30. doi:10.1902/jop.2015.150015.

Khojasteh, A., S. Hosseinpour, P. Nazeman, et M. M. Dehghan. « The effect of a platelet-rich fibrin conduit on neurosensory recovery following inferior alveolar nerve lateralization: a preliminary clinical study ». *International journal of oral and maxillofacial surgery* 45, n^o 10 (2016): 1303-8. doi:10.1016/j.ijom.2016.06.003.

Kim, J. W., S. J. Kim, et M. R. Kim. « Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study ». *The british journal of oral & maxillofacial surgery* 52, n^o 9 (2014): 854-59. doi:10.1016/j.bjoms.2014.07.256.

Kobayashi, E., L. Flückiger, M. Fujioka-Kobayashi, K. Sawada, A. Sculean, B. Schaller, et R. J. Miron. « Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF ». *Clinical oral investigations*, 2016. doi:10.1007/s00784-016-1719-1.

Kumar, N., K. Prasad, L. Ramanujam, R. K. J. Dexith, et A. Chauhan. « Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical study ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 73, n^o 6 (2015): 1042- 49. doi:10.1016/j.joms.2014.11.013.

Kumar, R.-V., et N. Shubhashini. « Platelet rich fibrin: a new paradigm in periodontal regeneration ». *Cell and tissue banking* 14, n^o 3 (2013): 453-63. doi:10.1007/s10561-012-9349-6.

Liu, B., X. Y. Tan, Y. P. Liu, X. F. Xu, L. Li, H. Y. Xu, R. An, et FM Chen. « The adjuvant

use of stromal vascular fraction and platelet-rich fibrin for autologous adipose tissue transplantation ». *Tissue engineering* 19, n^o 1 (2013): 1-14. doi:10.1089/ten.TEC.2012.0126.

Löndahl, M., L. Tarnow, T. Karlsmark, R. Lundquist, A. M. Nielsen, M. Michelsen, A. Nilsson, M. Zakrzewski, et B. Jörgensen. « Use of an autologous leucocyte and platelet-rich fibrin patch on hard-to-heal DFUs: a pilot study ». *Journal of wound care* 24, n^o 4 (2015): 172-74, 176-78. doi:10.12968/jowc.2015.24.4.172.

Lundgren, S., S. Andersson, F. Gualini, et L. Sennerby. « Bone reformation with sinus membrane elevation: a new surgical technique for maxillary sinus floor augmentation ». *Clinical implant dentistry and related research* 6, n^o 3 (2004): 165-73.

Magremanne, M., W. Baeyens, S. Awada, et C. Vervae. « Kyste osseux solitaire de la mandibule et fibrine riche en plaquettes (PRF) ». *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale* 110, n^o 2 (2009): 105-8. doi:10.1016/j.stomax.2009.01.003.

Mainard, D., F.-X. Gunepin, C. Charpail, P. Schiele, X. Holy, J.-J. Lataillade, F. Kelberine, et al. « État actuel de l'apport des concentrés plaquettaires dans les lésions musculo-tendineuses et ostéo-articulaires ». *Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique* 99, n^o 2 (2013): 212-25. doi:10.1016/j.rcot.2012.10.072.

Matras, H. « Fibrin sealant in maxillofacial surgery : development and indications : a review of the past 12 years ». *Facial plastic surgery: FPS* 2, n^o 4 (1985): 297-313. doi:10.1055/s-0028-1085289.

Mazor, Z., R. A. Horowitz, M. Del Corso, H. S. Prasad, M. D. Rohrer, et David M. Dohan Ehrenfest. « Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months ». *Journal of periodontology* 80, n^o 12 (2009): 2056-64. doi:10.1902/jop.2009.090252.

Miron, R. J., M. Fujioka-Kobayashi, M. Bishara, Y. Zhang, M. Hernandez, et J. Choukroun. « Platelet-rich fibrin and soft tissue wound healing : a systematic review ». *Tissue engineering* 23, n^o 1 (2017): 83-99. doi:10.1089/ten.TEB.2016.0233.

Mishra, N., I. Narang, et N. Mittal. « Platelet-rich fibrin-mediated revitalization of immature necrotic tooth ». *Contemporary clinical dentistry* 4, n^o 3 (2013): 412-15. doi:10.4103/0976-237X.118379.

Moraschini, V., et E. dos. S. Barboza. « Use of platelet-rich fibrin membrane in the treatment of gingival recession: a systematic review and meta-analysis ». *Journal of periodontology* 87, n^o 3 (2016): 281-90. doi:10.1902/jop.2015.150420.

Mourão, C. F. de A. B., H. Valiense, E. R. Melo, N. B. M. F. Mourão, et M. D.-C. Maia. « Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note ». *Revista do colégio brasileiro de cirurgiões* 42, n^o 6 (2015): 421-23. doi:10.1590/0100-69912015006013.

Munoz, F., C. Jiménez, D. Espinoza, A. Vervelle, J. Beugnet, et Z Haidar. « Use of leukocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF) in periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO): Clinical effects on edema and pain ». *Journal of clinical and experimental dentistry* 8, n^o 2 (2016): e119-124. doi:10.4317/jced.52760.

Naik, B., P. Karunakar, M. Jayadev, et V. R Marshal. « Role of platelet rich fibrin in wound healing: a critical review ». *Journal of conservative dentistry: JCD* 16, n^o 4 (2013): 284-93. doi:10.4103/0972-0707.114344.

Nisand, D. « Position de la sfpio sur le prf ». Société française de parodontologie et d'implantologie orale, 2011. <https://www.sfparo.org/espace-praticiens-et-membres/les-recommandations-de-la-sfpio/45-position-de-la-sfpio-sur-le-prf.html>.

Öncü, E., et E. E. Alaaddinoğlu. « The effect of platelet-rich fibrin on implant stability ». *The international journal of oral & maxillofacial implants* 30, n^o 3 (2015): 578-82.

Ozgul, O., F. Senses, N. Er, U. Tekin, H. H. Tuz, A. Alkan, I. D. Kocyigit, et F Atil. « Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: randomized multicenter split-mouth clinical trial ». *Head & face medicine* 11 (2015): 37. doi:10.1186/s13005-015-0094-5.

Padma, R., A. Shilpa, P. Aravind Kumar, M. Nagasri, C. Kumar, et A. Sreedhar. « A split mouth randomized controlled study to evaluate the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to coronally advanced flap in Miller's class-I and II recession defects ». *Journal of indian society of periodontology* 17, n^o 5 (2013): 631.

Panda, S., J. Doraiswamy, S. Malaiappan, S. S. Varghese, et M. Del Fabbro. « Additive effect of autologous platelet concentrates in treatment of intrabony defects: a systematic review and meta-analysis ». *Journal of investigative and clinical dentistry* 7, n^o 1 (2016): 13- 26. doi:10.1111/jicd.12117.

Pathak, H., S. Mohanty, A. B. Urs, et J. Dabas. « Treatment of oral mucosal lesions by scalpel excision and platelet-rich fibrin membrane grafting: a review of 26 sites ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 73, n^o 9 (2015): 1865-74. doi:10.1016/j.joms.2015.03.041.

Pjetursson, BE, C Rast, U Brägger, K Schmidlin, M Zwahlen, et NP Lang. « Maxillary sinus floor elevation using the (transalveolar) osteotome technique with or without grafting material. part I: implant survival and patients' perception ». *Clinical oral implants research* 20, n^o 7 (2009): 667- 76. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01704.x.

Pradeep, A. R., S Karvekar, K Nagpal, K Patnaik, A Raju, et P Singh. « Rosuvastatin 1.2 mg in situ gel combined with 1:1 mixture of autologous platelet-rich fibrin and porous hydroxyapatite bone graft in surgical treatment of mandibular class ii furcation defects : a randomized clinical control trial ». *Journal of periodontology* 87, n^o 1 (2016): 5- 13. doi:10.1902/jop.2015.150131.

Preeja, C., et S. Arun. « Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration ». *The saudi journal for dental research* 5, n^o 2 (2014): 117- 22. doi:10.1016/j.ksujds.2013.09.001.

Rajaram, V., R. Thyegarajan, A. Balachandran, G. Aari, et A. Kanakamedala. « Platelet Rich Fibrin in double lateral sliding bridge flap procedure for gingival recession coverage: An original study ». *Journal of indian society of periodontology* 19, n^o 6 (2015): 665- 70. doi:10.4103/0972-124X.164764.

Revel, T de, et K Doghmi. « Physiologie de l'hémostase ». *The normal haemostatic process* 1 (2004): 71- 81. doi:10.1016/j.emcnden.2003.05.001.

Roy, S., J. Driggs, H. Elgharably, S. Biswas, M. Findley, S. Khanna, U. Gnyawali, V. K. Bergdall, et Chandan K. Sen. « Platelet-rich fibrin matrix improves wound angiogenesis via inducing endothelial cell proliferation ». *Wound repair and regeneration: official publication of the wound healing society [and] the european tissue repair society* 19, n^o 6 (2011): 753-66. doi:10.1111/j.1524-475X.2011.00740.x.

Sam, G., R. Vadakkekuttical, et Nagrale Vijay Amol. « In vitro evaluation of mechanical properties of platelet-rich fibrin membrane and scanning electron microscopic examination of its surface characteristics ». *Journal of indian society of periodontology* 19, n^o 1 (2015): 32-36. doi:10.4103/0972-124X.145821.

Sammartino, G., D. M. Dohan Ehrenfest, F. Carile, M. Tia, et P. Bucci. « Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin ». *The journal of oral implantology* 37, n^o 6 (2011): 681- 90. doi:10.1563/AAID-JOI-D-11-00001.

Schär, M. O., J. Diaz-Romero, S. Kohl, M. A. Zumstein, et D. Nesic. « Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro ». *Clinical orthopaedics and related research* 473, n^o 5 (2015): 1635- 43. doi:10.1007/s11999-015-4192-2.

Schär, Michael O., Jose Diaz-Romero, Sandro Kohl, Matthias A. Zumstein, et Dobrila Nestic. « Platelet-Rich Concentrates Differentially Release Growth Factors and Induce Cell Migration In Vitro ». *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 473, n° 5 (mai 2015): 1635-43. doi:10.1007/s11999-015-4192-2.

Schved, J. F. « Physiologie de l'hémostase », 2007. http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/HEMATO/H3_Hemostase-v2.pdf.

Sclafani, A. P., et J. Azzi. « Platelet preparations for use in facial rejuvenation and wound healing: a critical review of current literature ». *Aesthetic plastic surgery* 39, n° 4 (2015): 495-505. doi:10.1007/s00266-015-0504-x.

Šečić, S., et S. Prohić. « The clinical application of platelet-rich fibrin (prf) in oral surgery: review ». *Stomatological review* 3, n° 1 (2014): 59-66.

Şenses, F., M. E. Önder, I. D. Koçyiğit, O. Kul, G. Aydın, E. Inal, F. Atıl, et U. Tekin. « Effect of platelet-rich fibrin on peripheral nerve regeneration ». *The journal of craniofacial surgery* 27, n° 7 (2016): 1759-64. doi:10.1097/SCS.0000000000003066.

Shah, M., N. Deshpande, A. Bharwani, P. Nadig, V. Doshi, et D. Dave. « Effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a systematic review and meta-analysis ». *Journal of indian society of periodontology* 18, n° 6 (2014): 698.

Shah, M., J. Patel, D. Dave, et S. Shah. « Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal infrabony defects: A randomized controlled clinical study ». *Journal of indian society of periodontology* 19, n° 1 (2015): 56-60. doi:10.4103/0972-124X.145803.

Sharma, A., et A. R. Pradeep. « Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized clinical trial ». *Journal of periodontology* 82, n° 10 (2011): 1396-1403. doi:10.1902/jop.2011.100731.

Shivashankar, V. Y., D. A. Johns, S. Vidyanath, et G. Sam. « Combination of platelet rich fibrin, hydroxyapatite and PRF membrane in the management of large inflammatory periapical lesion ». *Journal of conservative dentistry* 16, n° 3 (2013): 261-64. doi:10.4103/0972-0707.111329.

Simonpieri, A., J. Choukroun, M. Del Corso, G. Sammartino, et DM. Dohan Ehrenfest. « Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year experience ». *Implant dentistry* 20, n° 1 (2011): 2-12. doi:10.1097/ID.0b013e3181faa8af.

Sowa, H., H. Kaji, T. Yamaguchi, T. Sugimoto, et K. Chihara. « Activations of ERK1/2 and JNK by transforming growth factor beta negatively regulate Smad3-induced alkaline phosphatase activity and mineralization in mouse osteoblastic cells ». *The journal of biological chemistry* 277, n° 39 (2002): 36024-31. doi:10.1074/jbc.M206030200.

Soydan, S. S., et S. Uçkan. « Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 72, n° 2 (2014): 322-26. doi:10.1016/j.joms.2013.07.027.

Sunitha Raja, V., et E. Munirathnam Naidu. « Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate ». *Indian journal of dental research* 19, n° 1 (2008): 42-46.

Suttapreyasri, S., et N. Leepong. « Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation ». *The journal of craniofacial surgery* 24, n° 4 (2013): 1088-94. doi:10.1097/SCS.0b013e31828b6dc3.

Tajima, N., S. Ohba, T. Sawase, et I. Asahina. « Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material ». *The international journal of oral & maxillofacial implants* 28, n° 1 (2013): 77-83.

Tatullo, M., M. Marrelli, M. Cassetta, A. Pacifici, L. V. Stefanelli, S. Scacco, G. Dipalma, L.

Pacifici, et F. Inchingolo. « Platelet Rich Fibrin (P.R.F.) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones: clinical and histological evaluations ». *International journal of medical sciences* 9, n^o 10 (2012): 872- 80. doi:10.7150/ijms.5119.

Thamaraiselvan, M., S. Elavarasu, S. Thangakumaran, J. S. Gadagi, et T Arthie. « Comparative clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet rich fibrin membrane in the treatment of isolated gingival recession ». *Journal of indian society of periodontology* 19, n^o 1 (2015): 66- 71. doi:10.4103/0972-124X.145790.

Toffler, M, N Toscano, D Holtzclaw, et M Del Corso. « Jiacd continuing education introducing choukroun's platelet rich fibrin (prf) to the reconstructive surgery milieu ». *The journal of implant & advanced clinical dentistry* 1, n^o 6 (2009): 21- 32.

Tunali, M., H. Özdemir, T. Arabacı, B. Gürbüzler, M. L. Pıkdöken, et E. Fıratlı. « Clinical evaluation of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of multiple adjacent gingival recession defects: a 12-month study ». *International journal of periodontics & restorative dentistry* 35, n^o 1 (2015): 105- 14. doi:10.11607/prd.1826.

Tunali, M., H. Özdemir, Z. Küçükodacı, S. Akman, et E Fıratlı. « In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate ». *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 51, n^o 5 (2013): 438- 43. doi:10.1016/j.bjoms.2012.08.003.

Whitman, D. H., R. L. Berry, et D. M. Green. « Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 55, n^o 11 (1997): 1294- 99.

Wu, C.-L., S.-S. Lee, C.-H. Tsai, K.-H. Lu, J.-H. Zhao, et Y.-C. Chang. « Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen-related protein expression of human osteoblasts ». *Australian dental journal* 57, n^o 2 (2012): 207- 12. doi:10.1111/j.1834- 7819.2012.01686.x.

Wu, X., J. Ren, G. Gu, G. Wang, G. Han, B. Zhou, H. Ren, M. Yao, V. R. Driver, et J. Li. « Autologous platelet rich fibrin glue for sealing of low-output enterocutaneous fistulas: an observational cohort study ». *Surgery* 155, n^o 3 (2014): 434- 41. doi:10.1016/j.surg.2013.09.001.

Yajamanya, S. R., A. Chatterjee, C. N. Babu, et D. Karunanithi. « Fibrin network pattern changes of platelet-rich fibrin in young versus old age group of individuals: a cell block cytology study ». *Journal of indian society of periodontology* 20, n^o 2 (2016): 151.

Zumstein, M. A., S. Berger, M. Schober, P. Boileau, R. W. Nyffeler, M. Horn, et Clemens A. Dahinden. « Leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) for long-term delivery of growth factor in rotator cuff repair: review, preliminary results and future directions ». *Current pharmaceutical biotechnology* 13, n^o 7 (2012): 1196- 1206. doi:10.2174/138920112800624337.

Table des figures

Figure 1 : Les 3 photos ci-dessous reprennent le schéma de préparation de la membrane de PRF.....	5
Figure 2: Schéma des 3 temps de l'hémostase.....	11
Figure 3 : étapes de l'hémostase primaire qui permet formation du clou plaquettaire..	12
Figure 4: schéma simplifié de la coagulation.....	13
Figure 5 : schéma simplifié du lien entre l'hémostase laire et Ilaire.....	14
Figure 6 : schéma simplifiée des voies de la fibrinolyse	14
Figure 7: modélisation simplifiée en image de synthèse du fibrinogène	15
Figure 8: modélisation simplifiée de la formation d'une fibrille de fibrine.....	16
Figure 9 : Représentation schématique d'une plaquette sanguine.....	20
Figure 10 : schéma des grandes voies de l'activation des plaquettes.....	22
Figure 11: Après la centrifugation, trois fractions identifiables: en haut le plasma pauvre en plaquette (PPP), en bas le culot d'hématie et au centre le caillot de fibrine, le PRF.	26
Figure 12: Photos des tubes après centrifugation : PRF à T0, après 10 min, après 20 min et après 30 min	27
Figure 13: photo du caillot de PRF.....	27
Figure 14: boîte de PRF.....	28
Figure 15 : 2 photos de membranes de PRF	28
Figure 16: matériel pour préparer un plug de PRF	29
Figure 17: schéma du caillot de PRF	29
Figure 18: Modélisation théorique en images de synthèse de jonctions équilatérales.....	30
Figure 19: schéma pour déterminer la composition cellulaire du PRF.....	32
Figure 20 : observation au MEB du buffy coat	33
Figure 21: schéma de la stratégie de l'étude.....	35
Figure 22 : Profils de libération des cytokines d'une membrane de PRF pendant 7 jours.	36
Figure 23 : collection i-PRF dans le tube	41
Figure 24: courbe de traction de la membrane N1 à gauche : d'épaisseur 0,42 mm et largeur 3,45 mm, et celle de la membrane N2 : d'épaisseur 0,47 mm, largeur 5,21mm	47
Figure 25 : machine de traction	47
Figure 26 : les 2 membranes de PRF de calibres différents	47
Figure 27 : a) membrane N1à T0 ; b) N1 subissant une élongation de 5 cm ; c) membrane N2 d) rupture de la membrane à 1.....	47

Table des tableaux

Tableau 1: Temps et vitesses de centrifugation proposés par différents auteurs.....	26
Tableau 2: résultats histologiques des différentes préparations de T-PRF	39
Tableau 3 : La liste des applications du PRF de Choukroun en chirurgie orale.....	51
Tableau 4 : Applications et intérêts du PRF en chirurgie orale dans la limite des données actuelles de la littérature scientifique	67

Annexes

- **Annexe 1 : Classifications de Hamp de 1975** pour le diagnostic des LIR

Le sondage parodontal avec une sonde de Nabers permet de distinguer 3 classes dans le sens horizontal:

- Classe I : atteinte partielle des tissus parodontaux < à 3mm
- Classe II : atteinte partielle > à 3 mm
- Classe III : destruction de part en part des tissus parodontaux au niveau de la furcation.

- **Annexe 2 : Classification de Miller (1985)** pour le diagnostic des RP:

- Pas d'atteinte du parodonte interproximal, pas de perte d'attache
- Classe I: la récession n'atteint pas la LMG et n'intéresse qu'une seule face dentaire
- Classe II: la récession atteint ou dépasse la LMG et n'intéresse qu'une face dentaire
 - IIa: présence d'une bande de gencive apicalement à la dénudation
 - IIb: absence de gencive apicalement à la dénudation radiculaire
- Atteinte du parodonte interproximal avec perte d'attache
- Classe III: la récession n'intéresse qu'une seule face dentaire
- Classe IV: la récession intéresse plusieurs faces dentaires.


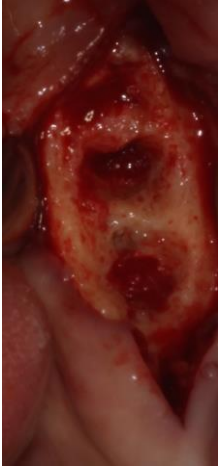




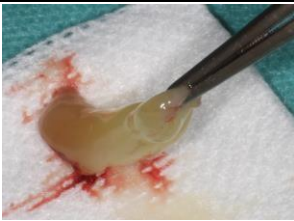

- **Annexe 3 : classification de l'AAOMS**

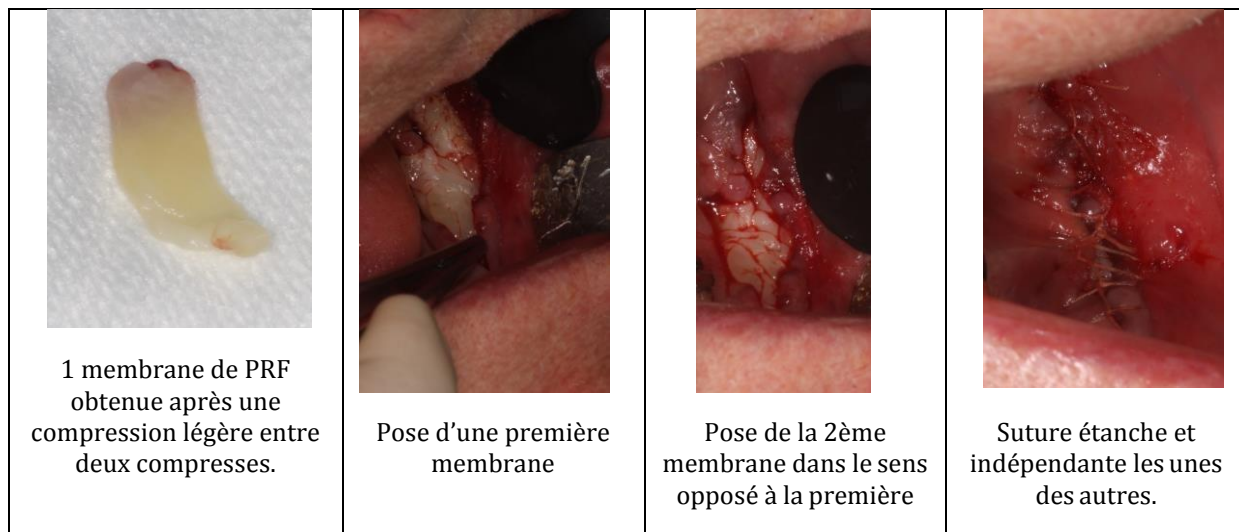
L'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) définit différents stades de la pathologie cliniquement, afin d'établir des stratégies thérapeutiques. Trois stades sont proposés :

- **Stade 0** : os non exposé, mais présence de symptômes non spécifiques, ou présentant des anomalies cliniques ou radiographiques, potentiellement liés à des modifications du métabolisme osseux induites par les BP.
- **Stade 1** : os exposé ou nécrotique chez des patients asymptomatiques et aucun signe infectieux
- **Stade 2** : os exposé ou nécrotique, symptomatique et signes cliniques d'infection
- **Stade 3** : os exposé ou nécrotique, symptomatique, infection et peut présenter : fracture pathologique, fistule extra-orale ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule.

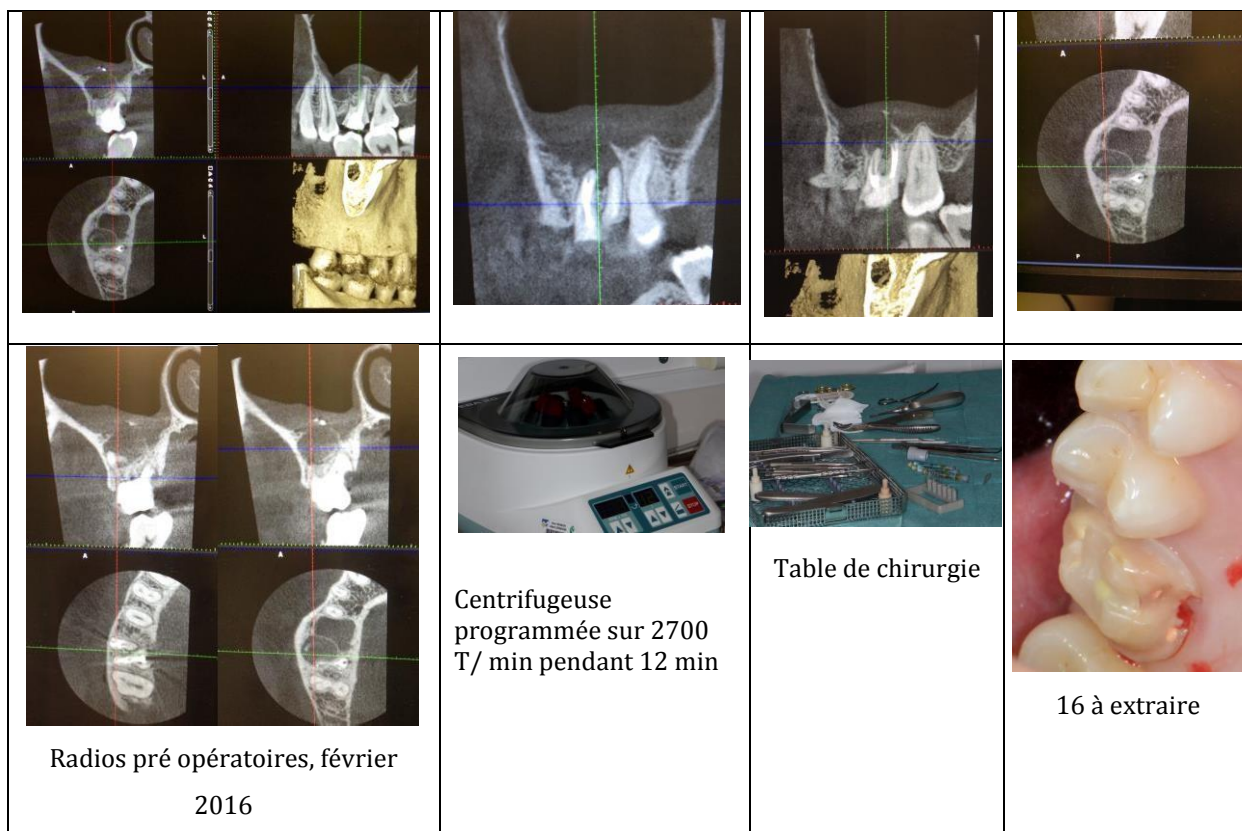
- **Annexe 4** : Cas clinique d'une patiente âgée de 89 ans venant en consultation pour une gêne quotidienne, douloureuse, lorsqu'elle met sa PA ce qui altère sa qualité de vie. Elle est sous bisphosphonate par voie IV depuis mai 2015.

Et après un traitement conservateur, la lésion ostéomuqueuse persiste. C'est une ostéonécrose modérée voir sévère (stade II/III selon l'AAOMS). On décide d'intervenir de manière chirurgicale par débridement et élimination du séquestre osseux. Une fois le curetage terminé, on irrigue à la bétadine et on recouvre la lésion par deux caillots et deux membranes de PRF. Voici les photos illustrant le traitement appliqué chez cette patiente.

 <p>Lésion ONBP mandibulaire, de stade II/III secteur 3 en postérieur.</p>	 <p>Après un curetage manuelle</p>	 <p>Curetage mécanique avec une fraise boule</p>	 <p>En cours de l'étape de débridement</p>
 <p>A la fin du débridement chirurgicale</p>	 <p>Centrifugation de 4 tubes de sang total à 2700 t/min pendant 12 min, voici 1 des tubes obtenu. Les trois phases sont visibles</p>	 <p>1 caillot de PRF</p>	 <p>Pose de la 2ème membrane dans le sens opposé à la première.</p>



- **Annexe 5** : Cas clinique d'un risque de CBS suite à l'extraction d'une 16 dévitalisée, atteint d'une lésion apicale volumineuse et d'une résorption pathologique.
Traitement : extraction, débridement délicat et comblement avec PRF pour recouvrir la communication bucco sinusienne et prévenir le risque infectieux. Dans le même temps on espère préserver les dimensions de la crête alvéolaire.





Caillot de PRF



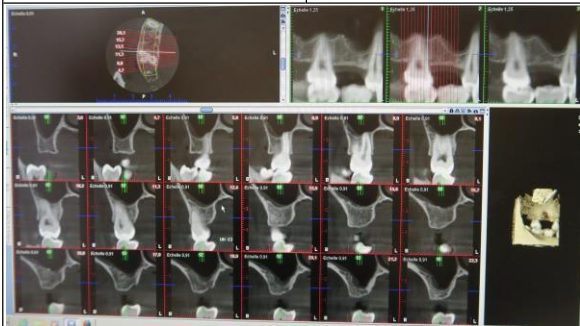
PRF sous forme de plug



Deux plugs introduits dans l'alvéole



1 suture en rond pour maintenir les plugs



radios post-opératoires en octobre 2016



pose d'implant en octobre 2016

Vu, le Directeur de thèse

Docteur Annabelle NENOT

Vu, le Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire
de l'Université Paris Descartes,

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président de l'Université Paris Descartes,

Professeur Frédéric DARDEL

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Intérêt de la fibrine riche en plaquettes (PRF) en chirurgie orale

Résumé :

La fibrine riche en plaquettes a d'abord été utilisée en médecine pour la régénération tissulaire. Elle est décrite pour la première fois en 2001 par le Dr Choukroun pour permettre une régénération osseuse. Il veut par-là diminuer la durée des traitements chirurgicaux en accélérant la cicatrisation osseuse.

Le PRF est un biomatériau très controversé de nos jours et pourtant de plus en plus utilisé dans les chirurgies orales.

Le but de cette thèse d'exercice est de faire le point sur ce biomatériau qui fait tant parler, connaître le réel intérêt de son application, ses indications, les procédures d'utilisation et les progrès effectués au cours de ses dernières années pour améliorer les traitements chirurgicaux en odontologie selon la situation et l'environnement clinique du patient.

Pour cela nous nous appuyerons sur les données actuelles de la littérature scientifique, revues systématiques ainsi que de nombreux cas cliniques et expériences hospitalières ou de cabinets privés pour essayer de répondre à ces objectifs.

Discipline :

Chirurgie orale

Mots clés fMesh et Rameau :

Procédures de chirurgie maxillofaciale et buccodentaire -- Dissertations universitaires ; Fibrine -- usage thérapeutique -- Dissertations universitaires ; Ingénierie tissulaire -- Dissertations universitaires ; Bouche -- Chirurgie -- Thèses et écrits académiques

Université Paris Descartes
Faculté de Chirurgie dentaire
1, rue Maurice Arnoux
92120 Montrouge