



HAL
open science

Établissement de fiches pédagogiques concernant les concentrés de fibrine pour les étudiants de 4e année de l'Université de Nice Côte d'Azur

Brice Fabre

► To cite this version:

Brice Fabre. Établissement de fiches pédagogiques concernant les concentrés de fibrine pour les étudiants de 4e année de l'Université de Nice Côte d'Azur. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03111903

HAL Id: dumas-03111903

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03111903v1>

Submitted on 15 Jan 2021

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.

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE
5, rue du 22^e BCA, 06300 Nice

**ÉTABLISSEMENT DE FICHES PÉDAGOGIQUES
CONCERNANT LES CONCENTRÉS DE FIBRINE
POUR LES ÉTUDIANTS DE 4^{ème} ANNÉE DE
L'UNIVERSITÉ DE NICE CÔTE D'AZUR**

Année 2020

Thèse n° 42-57-20-36

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice
Le 13 Novembre 2020

Par

Monsieur FABRE Brice

Né le 29 Octobre 1992 à FREJUS
Pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE (Diplôme d'État)

Examineurs :

Madame le Professeur
Monsieur le Professeur
Madame le Professeur
Madame le Docteur
Monsieur le Docteur

Michèle MULLER-BOLLA
Marc BOLLA
Sophie-Myriam DRIDI
Valérie POUYSSEGUR
Thomas GEMMI

Présidente du jury
Assesseur
Directrice de thèse
Assesseur
Membre invité

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE
5, rue du 22^e BCA, 06300 Nice

**ÉTABLISSEMENT DE FICHES PÉDAGOGIQUES
CONCERNANT LES CONCENTRÉS DE FIBRINE
POUR LES ÉTUDIANTS DE 4^{ème} ANNÉE DE
L'UNIVERSITÉ DE NICE CÔTE D'AZUR**

Année 2020

Thèse n° 42-57-20-36

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice
Le 13 Novembre 2020
Par

Monsieur FABRE Brice

Né le 29 Octobre 1992 à FREJUS
Pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE (Diplôme d'État)

Examineurs :

Madame le Professeur
Monsieur le Professeur
Madame le Professeur
Madame le Docteur
Monsieur le Docteur

Michèle MULLER-BOLLA
Marc BOLLA
Sophie-Myriam DRIDI
Valérie POUYSSEGUR
Thomas GEMMI

Présidente du jury
Assesseur
Directrice de thèse
Assesseur
Membre invité

CORPS ENSEIGNANT

FACULTÉ
DE CHIRURGIE DENTAIRE
ODONTOLOGIE



Année Universitaire 2020-2021

56^{ème} section : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

des Universités : Mme MANIERE-EZVAN Armelle

Universités : Mme MULLER-BOLLA Michèle

Maître de Conférences des Universités : Mme JOSEPH Clara

Maître de Conférences des Universités Associé : Mme OUEISS Arlette

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme AIEM TORT-ALVAREZ Elody

Assistant Hospitalier Universitaire : Mr CAMIA Julien

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme MASUCCI Caterina

Sous-section 02 : PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE

des Universités : Mme LUPI Laurence

Maître de Conférences des Universités Associées : Mme BORSA Leslie

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme FRENDO Marie

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme MERIGO Elisabetta

Professeur
Professeur des

Professeur

57^{ème} section : CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE et BIOLOGIE ORALE

Sous-section 01 : CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE

des Universités : Mme PRECHEUR-SABLAYROLLES Isabelle

Conférences des Universités : Mr BENHAMOU Yordan

Maître de Conférences des Universités : Mr COCHAIS Patrice

Maître de Conférences des Universités : Mme DRIDI Sophie Myriam

Maître de Conférences des Universités : Mme RAYBAUD Hélène

Maître de Conférences des Universités : Mme VINCENT-BUGNAS Séverine

Maître de Conférences des Universités : Mme VOHA Christine

Assistant Hospitalier Universitaire : Mr BORIE Gwenaël

Assistant Hospitalier Universitaire : Mr CHARBIT Mathieu

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme FISTES Elene-Maria

Professeur
Maître de

58^{ème} section : REHABILITATION ORALE

Sous-section 01 : DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur des Universités : Mme BERTRAND Marie-France

Professeur des Universités : Mr BOLLA Marc

Professeur des Universités : Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie

Professeur des Universités : Mme LASSAUZAY Claire

Professeur des Universités : Mr MAHLER Patrick

Professeur des Universités : Mr MEDIONI Etienne

Professeur des Universités Emérite : Mr ROCCA Jean-Paul

Maître de Conférences des Universités : Mr ALLARD Yves

Maître de Conférences des Universités : Mr CEINOS Romain

Maître de Conférences des Universités : Mme EHRMANN Elodie

Maître de Conférences des Universités : Mr LAPLANCHE Olivier

Maître de Conférences des Universités : Mr LEFORESTIER Eric

Maître de Conférences des Universités : Mme POUYSSEGUR-ROUGIER Valérie

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme ABID Sarah

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme AZAN Cindy

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme BECQUART Mathilde

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DEMARTY Laure

Assistant Hospitalier Universitaire : Mme GROSSI Vanina

Assistant Hospitalier Universitaire : Mr LAMBERT Gary

Assistant Hospitalier Universitaire : Mr LONJON Jean-Baptiste

Assistant Hospitalier Universitaire : Mr PARNOT Maximilien

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

À Madame le Professeur Michèle MULLER-BOLLA

Docteur en Chirurgie Dentaire

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Je vous suis très reconnaissant de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie infiniment d'avoir accepté sans hésitations. Ce que nous avons traversé ensemble a fait de mon choix une évidence. Votre gentillesse, votre engagement et votre bienveillance m'ont beaucoup touché, vous m'avez appris à aimer travailler au sein du service de pédodontie. Pour cette place si particulière que vous avez eu au cours de ma dernière année de clinique, je vous prie de trouver au travers de cette thèse la plus grande gratitude que je vous porte.

À Monsieur le Professeur Marc BOLLA

Docteur en Chirurgie Dentaire

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

C'est pour moi un honneur et une fierté de vous compter parmi les membres de mon jury. Vous avez sur faire des biomatériaux une discipline enrichissante et indispensable à notre profession. Je suis extrêmement admiratif tant par la qualité de votre enseignement que par la grande carrière que vous menez. Je vous remercie de m'avoir transmis votre savoir-faire avec autant de bienveillance et de générosité, que ce soit lors de mon aide opératoire ou durant notre belle mission humanitaire sur le continent Africain. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection et mes sincères remerciements.

À Madame le Professeur Sophie-Myriam DRIDI

Docteur en Chirurgie Dentaire

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Je vous remercie tout d'abord pour la qualité de votre enseignement aussi bien théorique que clinique, vous avez fait de la parodontologie une discipline dans laquelle je retrouve tout l'intérêt que je porte à la dentisterie. Il a pour moi été un honneur de vous assister durant vos chirurgies, vous m'avez beaucoup appris et je vous en suis extrêmement reconnaissant. Je suis honoré que vous ayez accepté de diriger mon travail, merci pour vos conseils et l'aide que vous m'avez apporté tout au long de l'élaboration de cette thèse. Apprendre à vos côtés fut un plaisir et par ce manuscrit j'espère vous rendre fière et vous démontrer toute l'estime que j'ai pour vous.

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

À Madame le Docteur Valérie POUYSSEGUR-ROUGIER

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Vous m'avez appris à affronter, tant sur l'aspect technique que psychologique, les difficultés de la prothèse adjointe. Par l'amour que vous portez à l'enseignement, vous avez su me guider lorsque je m'égarais et m'épauler lorsque j'entreprenais. Dès l'instant où nous avons échangé pour la première fois, j'ai su que je ne pourrais soutenir ma thèse sans votre présence. Grandir à vos côtés fut pleinement enrichissant et il me tenait à cœur de vous démontrer toute ma gratitude. Vous m'avez transmis l'envie d'être rigoureux et perfectionniste dans mon travail mais également dans la vie dans sa globalité. J'espère que vous trouverez dans cet écrit ces deux aspects en signe de ma reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Thomas GEMMI

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistant Hospitalier Universitaire

Il était pour moi inconcevable de soutenir cette thèse sans votre place au sein de mon jury. Je vous remercie d'avoir accepté d'être présent en tant que membre invité.

Vous m'avez appris à aimer l'art dentaire dans tous ses aspects. Vous êtes pour moi un réel mentor et un exemple de travail. Je vous serai à jamais reconnaissant de tout ce que vous m'avez enseigné et de m'avoir transmis les outils nous permettant de faciliter le quotidien de notre profession. Vous m'avez toujours poussé dans mes retranchements, et cela dans un objectif d'excellence. Votre altruisme, votre pédagogie et votre perfectionnisme ont éveillé en moi le désir de faire le bien, tant sur le plan professionnel que privé. Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de ma gratitude, de mon plus profond respect et de ma plus fidèle amitié.

Table des matières

PARTIE I : REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LES CONCENTRÉS DE FIBRINE

INTRODUCTION	7
1. PRF – COMPOSITION.....	9
1.1 LA FIBRINE	9
1.2 LES DIFFÉRENTES CELLULES	11
1.2.1 Les plaquettes.....	11
1.2.2 Les leucocytes	11
1.2.2.1 Les PN.....	12
1.2.2.2 Les monocytes.....	12
1.2.2.3 Les lymphocytes.....	13
1.2.3 Les cellules souches mésenchymateuses.....	13
1.3 LES FACTEURS DE CROISSANCE	14
1.3.1 Les cytokines inflammatoires.....	14
1.3.1.1 Interleukine-1 β (IL-1 β)	14
1.3.1.2 Interleukine-6 (IL-6).....	14
1.3.1.3 Tumor Necrosis Factor α (TNF- α)	14
1.3.2 Les cytokines plaquettaires	14
1.3.2.1 Transforming Growth Factor β (TGF β -1) : l'agent fibrosant	15
1.3.2.2 Platelet Derived Growth Factor (PDGF) : le stimulant des lignées mésenchymateuses.....	15
1.3.2.3 Insulin Growth Factor (IGF) : l'agent protecteur des cellules	16
1.3.2.4 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	16
2. ROLES DE LA FIBRINE DANS LE PROCESSUS INFLAMMATOIRE.....	17
2.1 HEMOSTASE : LA PHASE VASCULAIRE	17
2.1.1 Hémostase primaire	18
2.1.2 Coagulation plasmatique	20
2.1.3 La fibrinolyse.....	22
2.2 ANGIOGENESE : LA PHASE CELLULAIRE	23
2.3 CICATRISATION	23
2.4 CONTROLE IMMUNITAIRE	24
2.5 EXPLOITATION DES CELLULES SOUCHES	24
3. APPLICATIONS CLINIQUES.....	25
3.1 MEDECINE DU SPORT	25
3.1.1 Régénération musculo-squelettique.....	25
3.1.2 Rupture du tendon d'Achille.....	25
3.2 MEDECINE REGENERATIVE	26
3.2.1 Ulcérations chroniques.....	26
3.2.2 Diabète.....	27
3.3 CHIRURGIE ESTHETIQUE	28
3.3.1 Rhinoplastie	29
3.3.2 Alopécie.....	31
3.4 CHIRURGIE DENTAIRE.....	32
3.4.1 Élévation du plancher sinusien (Sinus Lift)	33
3.4.2 Récession gingivale.....	36
3.4.4 Cas cliniques	38

PARTIE II :
ETABLISSEMENTS DE FICHES PÉDAGOGIQUES

1. PRELEVEMENT SANGUIN.....	46
1.1 PROTOCOLE	46
1.2 CENTRIFUGATION.....	49
1.3 REPARTITION CELLULAIRE	53
1.4 FICHES PEDAGOGIQUES.....	55
2. L-PRF	59
2.1 DEFINITIONS	59
2.2 PROCOLES.....	59
2.3 INDICATIONS	61
2.4 FICHE PEDAGOGIQUE.....	61
3. A-PRF.....	63
3.1 DEFINITIONS	63
3.2 PROCOLES.....	63
3.3 INDICATIONS	64
3.4 FICHE PEDAGOGIQUE.....	64
4. I-PRF.....	66
4.1 DEFINITIONS	66
4.2 PROTOCOLE	67
4.3 INDICATIONS	68
4.4 FICHE PEDAGOGIQUE.....	70
CONCLUSION.....	73
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	74
TABLES DES FIGURES.....	79
TABLE DES TABLEAUX	82

INTRODUCTION

Face au risque de transmission d'agents infectieux et aux problèmes médico-légaux soulevés par les affaires du sang contaminé dans les années 80, les produits dérivés du sang humain ont été retirés du marché Français. Dès lors, les recherches et tentatives de mise au point de colles de fibrine autologues devinrent de plus en plus nombreuses, mais avec des succès mitigés. En effet, il était difficile d'obtenir par technique « artisanale » des taux de fibrines aussi élevés que dans un produit industriel. Et lorsque la technique en permettait la production, le praticien se heurtait à des protocoles extrêmement longs et complexes. (1)

Ces efforts auraient pu rester vains, mais dans les années 90 l'apparition d'un nouveau concept thérapeutique permit le brutal essor de ces biotechnologies si longtemps quiescentes : les concentrés plaquettaires PRP (Platelet-Rich-Plasma). Au sens strict, les PRP sont des produits dérivés du sang dont les protocoles décrits utilisent en général une double centrifugation, afin de concentrer davantage les plaquettes à recueillir. Le PRP est ainsi renommé cPRP (concentred PRP). Ces protocoles sont fondés sur une idée simple où la prise de sang se fait juste avant l'intervention, et le prélèvement est immédiatement transformé en concentré plaquettaire, les premières années à l'aide d'un séparateur de cellules tout droit sorti du laboratoire d'hématologie, puis par la suite à l'aide de machines automatisées de plus en plus spécifiques. Le concentré est ensuite combiné avec un anticoagulant, de la thrombine bovine et du chlorure de calcium, afin de provoquer l'activation massive des plaquettes et la gélification de la préparation. (2) C'est à ce stade que sont libérées les cytokines plaquettaires et leurs vertus cicatricielles. Malheureusement, les premiers résultats semblent décevants. En effet, à elle seule, la matrice de fibrine est censée servir de support à l'action des cytokines, mais ces petites molécules solubles semblent être relarguées trop violemment pour être incorporées intimement au sein du gel de fibrine en cours de polymérisation.

Par perfectionnement de ce protocole, le PRF (Fibrine Riche en Plaquettes) a été mis au point à Nice par *CHOUKROUN* et al. en 2001. Le sang est recueilli dans des tubes sans anticoagulant (héparine, EDTA, thrombine bovine, chlorure de calcium...) et immédiatement centrifugé. Un processus de coagulation naturelle se produit alors et permet la collecte facile d'un caillot de fibrine riche en leucocytes et en plaquettes (L-PRF). (3)

Ainsi, l'une des principales différences entre les colles de fibrine/cPRP et le PRF provient de leur mode de gélification. En effet, les colles de fibrine/cPRP utilisent une association d'anticoagulants pour déclencher les dernières étapes de la coagulation et la polymérisation brutale de la fibrine. Le PRF, quant à lui, a la particularité de polymériser naturellement et lentement au cours de la centrifugation. Par ailleurs, il ne s'agit que de sang centrifugé, sans aucun ajout d'agent biologique, ce qui lui permet de respecter les restrictions des lois françaises liées à la réimplantation de ce qui pourrait être considéré comme un dérivé de produit sanguin.

La technologie PRF poursuit aujourd'hui son évolution, et de nouveaux protocoles de centrifugation voient le jour, améliorant les propriétés biologiques du biomatériau : les A-PRF et APRF+ respectivement en 2014 et en 2016, le I-PRF en 2017 et enfin le S-PRF en 2019. Tous ces protocoles seront décrits dans ce manuscrit.

Lorsque la technique PRF fut proposée en 2001 (4), l'absence d'un véritable cadre médico-légal a été un frein à son développement. En effet, la manipulation du sang à visée thérapeutique n'était pas encore codifiée pour son utilisation par les chirurgiens-dentistes.

Depuis 2006, l'encadrement juridique et médico-légal du prélèvement sanguin et des injections intra-veineuses a été publié par la Haute Autorité de Santé (HAS) et les formations requises précisées. La DGS (Direction Générale de la Santé) publie son « guide de prévention des infections liées aux soins en chirurgie dentaire et en stomatologie » : le PRF est désormais défini comme une « activité de soins » et est autorisé en cabinet dentaire de ville (article 1242-1 et 1243-6 du code de la santé). (5)

La place du chirurgien-dentiste est également précisée. Dans la mesure où le PRF est considéré comme une technique de soins des pathologies buccales, le diplôme d'État de Chirurgien-Dentiste permet de réaliser le prélèvement sanguin via une injection intraveineuse.

Néanmoins, le prélèvement sanguin, la préparation du PRF et son utilisation sont soumis à certaines obligations médico-légales et déontologiques de la part de l'odontologiste qui : (6)

- peut utiliser ce procédé que dans le cadre d'un soin buccal,
- doit être formé au prélèvement sanguin, à la préparation extemporanée et à l'utilisation du PRF,
- doit assurer la sécurité des patients vis-à-vis du risque infectieux.

La pratique du PRF est couverte par l'ensemble des assurances professionnelles, à condition que le prélèvement soit réalisé par une personne compétente (chirurgien-dentiste formé ou infirmière diplômée d'État).

Par ailleurs, concernant les tubes utilisés pour la préparation du PRF, ces derniers sont soumis, depuis 2013, aux normes CEE 93/42/CEE. Ce qui signifie qu'ils doivent être spécifiquement destinés à la réalisation du PRF (à la différence des tubes pour les examens de laboratoire, ne permettant pas légalement la réinjection de leur contenu dans l'organisme). (7)

Ce manuscrit a pour but d'introduire les concentrés de fibrine qu'il est possible d'utiliser dans la pratique quotidienne. L'objectif est également de sensibiliser les étudiants à cette biotechnologie durant leur formation clinique au sein du pôle odontologique du CHU de Nice-Côte d'Azur, dès la 4^{ème} année universitaire. Dans un premier temps, nous décrivons en détail le rôle du concentré de fibrine et comment ses multiples composants interagissent entre eux. Puis, nous détaillerons les différents protocoles d'élaboration du PRF et les applications cliniques afin de conceptualiser des fiches pédagogiques qui pourront être mises à la disposition des étudiants.

PARTIE I : LES CONCENTRÉS DE FIBRINE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. PRF – Composition

Le processus de guérison des os et des tissus mous est l'un des mécanismes les plus complexes parmi les fonctions vitales des tissus vivants. Le PRF contient tous les éléments nécessaires au bon déroulement de ce processus.

1.1 La fibrine

La fibrine est la forme activée d'une molécule plasmatique dénommée fibrinogène. Cette molécule fibrillaire soluble se trouve dans la circulation à une concentration de 2^3 à $4,5^3$ g/mm³ de sang. Elle joue un rôle important dans l'agrégation plaquettaire et la réalisation de l'hémostase. Le fibrinogène soluble est transformé en fibrine insoluble par la thrombine. La fibrine possède la propriété de se polymériser en une matrice cicatricielle : une colle capable de consolider l'amas plaquettaire dans un premier temps, puis de former un véritable mur de protection le long d'une brèche vasculaire au cours de la coagulation.

La molécule de fibrinogène est composée de six chaînes polypeptidiques identiques deux à deux : deux chaînes α A, deux chaînes β B et deux chaînes γ . Les chaînes identiques se lient par leur extrémité N-terminal au centre de la molécule appelée domaine globulaire E et par leur extrémité C-terminale au niveau du domaine globulaire D. Le domaine E est lié aux domaines D par des segments où les trois chaînes sont spiralées. (Fig. 1)

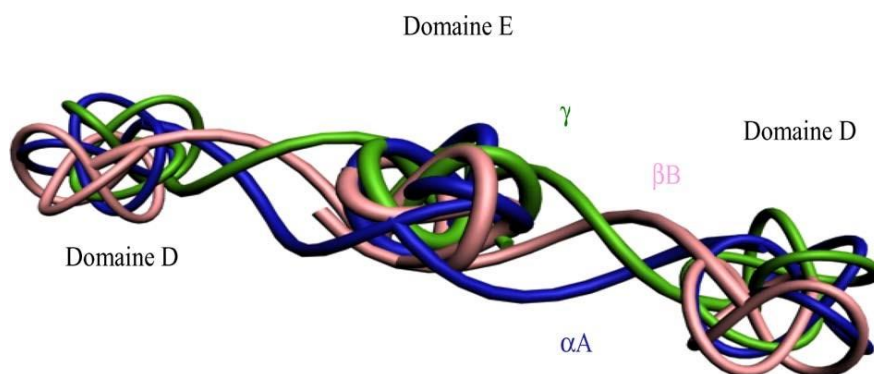


Figure 1 : Molécule de fibrinogène (Dr S. DOHAN) (1)

La polymérisation lente et naturelle de la fibrine se traduit par son organisation tridimensionnelle homogène lors de la centrifugation effectuée dans la préparation du PRF. La matrice de fibrine présente dans ce biomatériau est flexible, élastique, très résistante, riche en cytokines et capable de supporter la migration cellulaire qui s'y produit. (3)

Ainsi, il en résulte une augmentation de la durée de vie des cytokines car leur libération au sein du site receveur se produira au fur et à mesure de la dégradation du lit de fibrine. Un tel mécanisme permet d'expliquer la qualité des propriétés cicatricielles du PRF. (8)

En effet, lors de leur gélification, les fibrilles de fibrine peuvent s'assembler entre elles selon deux architectures biochimiques différentes : jonctions condensées tétra-moléculaires ou bilatérales et jonctions branchées tri-moléculaires ou équilatérales. (9)

- Les jonctions bilatérales se constituent en présence de fortes concentrations en thrombine permettant l'épaississement des polymères de fibrine par polymérisation rapide : cela mène à la constitution d'un réseau rigide, peu propice à la migration cellulaire et au piégeage des cytokines. (Fig. 2)

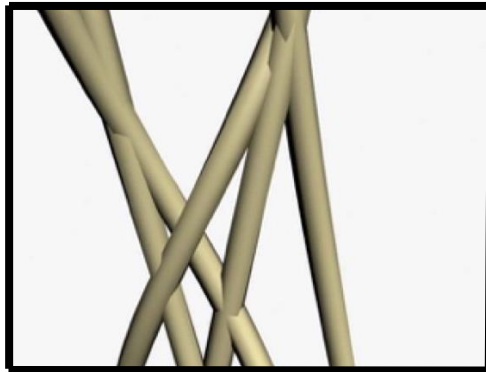


Figure 2 : Modélisation d'une jonction branchée tri-moléculaire (Dr S. DOHAN) (1)

- À l'inverse, les jonctions équilatérales se constituent en présence de faibles concentrations de thrombine, permettant l'établissement d'un réseau de fibrine en forme de filet à fine maille par polymérisation lente et naturelle : cela mène à la constitution d'un réseau élastique, facilitant la migration cellulaire et la rétention des cytokines. C'est ce que l'on observe au sein d'une matrice de PRF formant de fait non pas une substance solide mais une colle souple. (Fig. 3)

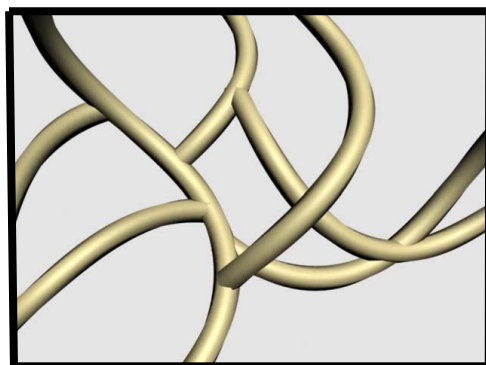


Figure 3 : Modélisation d'une jonction condensée tétra-moléculaire (Dr S. DOHAN) (1)

Cette matrice contient également tous les éléments moléculaires et cellulaires permettant une cicatrisation optimale.

1.2 Les différentes cellules

1.2.1 Les plaquettes

Formées dans la moelle osseuse à partir des mégacaryocytes, les plaquettes, ou thrombocytes, sont des cellules discoïdes et anucléées. Dans le sang, leur durée de vie est de huit à dix jours. Dans des conditions physiologiques, leur concentration varie de 150^{15} à $400^{15}/\text{mm}^3$ de sang. À l'intérieur de leur cytoplasme se trouvent de nombreux granules dont le contenu sera décrit ci-après. (10)

Les plaquettes possèdent des propriétés d'adhésion, d'agrégation et de formation d'une surface de pré-coagulation conduisant à la création d'un caillot sanguin. Elles jouent un rôle clé spécifique dans l'hémostase et par conséquent dans le processus cicatriciel des tissus. Leur dégranulation entraîne la libération de multiples cytokines capables de stimuler la migration et la prolifération des cellules du site receveur au sein de la matrice de fibrine, amorçant ainsi les premières étapes de la guérison. (11)

1.2.2 Les leucocytes

Outre les plaquettes, les leucocytes sont également très actifs dans le processus de guérison. Ils présentent des propriétés antimicrobiennes liées à la présence de peptides naturels déclenchant la lyse des cellules bactériennes. Un de leur rôle principal est de produire des cytokines inflammatoires et une batterie de facteurs de croissance au niveau du tissu lésé. (10)

Les peptides antibactériens inhibent les processus de la fibrinolyse en utilisant l'activateur du plasminogène de type tissulaire et stimulent les processus de cicatrisation des plaies en augmentant la chimiotaxie des fibroblastes et leur croissance. (10)

La présence des leucocytes a un grand impact sur la biologie du PRF. Non seulement en raison de leurs propriétés immunitaires et antibactériennes, mais aussi parce qu'ils peuvent être considérés comme des plaques tournantes du processus de cicatrisation des plaies par la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire.

Nous nous proposons de décrire les différents types de leucocytes présents dans la matrice de PRF ainsi que l'impact de ces cellules sur ses propriétés cicatrisantes. Ces leucocytes sont divisés en cellules granulaires, les granulocytes, et en cellules agranulaires, les lymphocytes et monocytes.

La famille des granulocytes englobe les polynucléaires neutrophiles (PN), les éosinophiles et les basophiles.

Seuls les PN sont décrits dans ce manuscrit étant donné leurs rôles essentiels dans la cicatrisation des plaies. (11)

1.2.2.1 Les PN

Les PN, cellules majoritaires des leucocytes, sont capables de phagocytose.

Les acides nucléotidiques et les polyribosomes sont localisés en grande quantité dans leur cytoplasme. (11)

Ils constituent la première ligne de défense antibactérienne.

Ils se forment dans la moelle osseuse où leurs granules cytoplasmiques sont synthétisés. Les plus importantes sont les granules primaires (azurophiles) liées au processus de destruction des bactéries intracellulaires et contenant de nombreux facteurs bactéricides. (12) (Fig. 4)

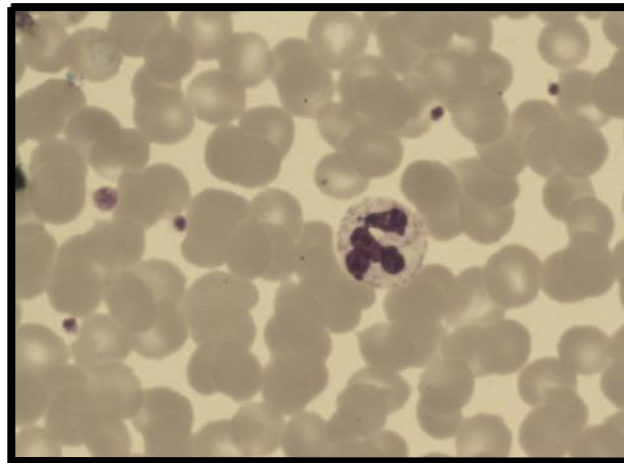


Figure 4 : Image au microscope de granules cytoplasmiques d'un PN
(Dr T. BIELECKI) (11)

Une fois activées, ces cellules immunitaires migrent vers le site d'infection, dans les 24h suivant la blessure, où les substances actives associées aux granules sont libérées. Au jour 1, les PN représentent près de 50% du pool cellulaire présent. Les enzymes contenues dans leurs granules détruisent alors certains composants spécifiques des tissus endommagés afin de permettre la migration cellulaire (notamment des monocytes), le débridement des tissus et enfin la reconstruction tissulaire. (10)

1.2.2.2 Les monocytes

Les monocytes sanguins migrent dans les tissus de l'organisme et s'y différencient en macrophages. Par conséquent, les macrophages ne sont pas présents dans le PRF.

Dans des conditions physiologiques de cicatrisation des plaies, les monocytes envahissent le site en suivant les neutrophiles, où ils se différencient en macrophages, et jouent un rôle central dans la réparation de la plaie. (13)

En 1988, *LANIR et al.* ont démontré que la colonisation des plaies par les monocytes est contrôlée par la fibronectine via les propriétés chimiques et physiques de la fibrine et par les agents chimiotactiques piégés dans ses mailles. (14)

Les macrophages sont des cellules présentatrices d'antigènes et assurent également la phagocytose des éléments étrangers et des débris cellulaires. Ils sécrètent une puissante collagénase, qui stimule le processus de débridement de la plaie, ainsi que plusieurs facteurs de croissance tel que le *Transforming Growth Factor β* (*TGF β -1*). Par ailleurs, ils libèrent de l'*Interleukine-1* (*IL-1*) et le *Tumor Necrosis Factor α* (*TNF- α*) qui sont des substances stimulant les fibroblastes à produire du collagène et améliorent l'angiogenèse. (11)

Ces facteurs agissent sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, en activant l'adhésion des PN et des lymphocytes, ainsi que leur migration à l'extérieur du vaisseau. (10)

En 2003, *Gordon* a proposé pour la première fois un concept selon lequel les monocytes seraient impliqués dans la guérison des tissus, non pas seulement par leur fonction de « nettoyage » des plaies mais via également leurs implications dans le recrutement des fibroblastes, dans la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins rendant le site en cours de cicatrisation hautement vascularisé et donc compatible pour être remodelé. (15)

1.2.2.3 Les lymphocytes

Les lymphocytes sont de petits globules blancs qui assurent la grande partie des activités du système immunitaire. Il existe deux classes principales de lymphocytes : les cellules B, dont la production est indépendante du thymus, et les cellules T qui à l'inverse proviennent de cet organe. Les cellules B et les cellules T reconnaissent des cibles spécifiques d'antigène enclenchant une cascade de réponses immunitaires. (11)

Leur concentration est importante au sein de la matrice de PRF. Cette surpopulation lymphocytaire est d'un intérêt particulier car les lymphocytes ont un rôle régulateur local majeur pendant la cicatrisation, expliquant ainsi pourquoi la matrice de fibrine peut continuer à produire de grandes quantités de facteurs de croissance sur plusieurs jours (7 à 10 après sa mise en place sur le site receveur). (16) Ils produisent un certain nombre de facteurs de croissance et peuvent contribuer au remodelage des tissus pendant la phase tardive de la cicatrisation des plaies.

Par ailleurs, de nombreuses études suggèrent qu'une fonction importante des lymphocytes pourrait être de servir de frein protecteur (en particulier dans les organes vitaux comme le foie) sur les effets néfastes de la réponse immunitaire inflammatoire locale. (11)

1.2.3 Les cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) ou cellules stromales mésenchymateuses multipotentes appartiennent à une population cellulaire initialement identifiée dans la moelle osseuse mais présente dans tous les tissus. (17)

À partir d'un clone appelé CFU-F, les CSM indifférenciées peuvent évoluer en une multitude de cellules différenciées et ainsi agir sur la réparation et la régénération tissulaire par différents mécanismes allant du remplacement cellulaire à la modulation des réponses immunitaires et inflammatoires. (18)

1.3 Les facteurs de croissance

1.3.1 Les cytokines inflammatoires

Le nombre de médiateurs impliqués dans les processus inflammatoires est très significatif. Nos propos seront spécifiquement axés sur les 3 principales cytokines inflammatoires : l'*IL-1 β* , l'*IL-6* et le *TNF- α* . (19)

1.3.1.1 Interleukine-1 β (IL-1 β)

Il existe 2 isoformes d'*Interleukine-1* : α et β , codées par 2 gènes différents, mais qui conservent 27% d'homologie protéique. L'*IL-1 β* reste la forme la plus répandue.

Elle est produite par les macrophages activés, les PN, les cellules endothéliales, les fibroblastes, les kératinocytes et les cellules de Langerhans. C'est un médiateur clé du contrôle de l'inflammation.

Son activité principale est la stimulation des lymphocytes T. (19)

1.3.1.2 Interleukine-6 (IL-6)

L'*IL-6* est une cytokine inflammatoire associée aux circuits *IL-1 β* et *TNF- α* . Elle est sécrétée par les fibroblastes et les cellules endothéliales. Après stimulation cellulaire, elle est également produite par les monocytes, les lymphocytes T et B, les granulocytes et les ostéoblastes. (19)

L'*IL-6* possède une auto-régulation, elle peut également stimuler ou inhiber sa propre synthèse. Son rôle est capital dans la différenciation des lymphocytes B et l'activation des lymphocytes T. En effet, au sein des populations de lymphocytes B, l'*IL-6* stimule significativement la sécrétion d'anticorps. Elle constitue ainsi une voie d'amplification majeure pour les signaux transmis aux cellules immunitaires. Ainsi, l'*IL-6* soutiendra les chaînes de réaction conduisant à l'inflammation, la destruction et au remodelage des tissus. (20)

1.3.1.3 Tumor Necrosis Factor α (TNF- α)

Le *TNF- α* est l'une des premières cytokines libérées lors de la réponse inflammatoire. Après stimulation par des antigènes bactériens, le *TNF- α* est sécrété par les monocytes, les PN et les lymphocytes T. Sa production est contrôlée par l'*IL-6* et le *TGF- β* .

Par rétrocontrôle positif, le *TNF- α* active les monocytes et stimule les capacités de remodelage des fibroblastes. De plus, ce facteur augmente la phagocytose et la cytotoxicité des PN et module l'expression des médiateurs clés. (19)

1.3.2 Les cytokines plaquettaires

Au cours de la production du PRF par centrifugation, les plaquettes sanguines sont activées, ce qui induit leur dégranulation massive et la libération des cytokines plaquettaires capables de stimuler la colonisation et la prolifération cellulaire au sein du lit de fibrine, tout en guidant la mise en œuvre des premières étapes de la cicatrisation. La fonction de ces molécules est cruciale au cours de l'initiation du processus inflammatoire.

Les granules α des plaquettes sont indispensables pour le processus de guérison car ils constituent un entrepôt intracellulaire particulier pour les protéines biologiquement actives, à savoir les facteurs de croissance. (3)

La guérison des tissus durs et mous est médiée par un large éventail d'événements intra et extracellulaires qui sont régulés par ces protéines de signalisation. Bien que les connaissances sur ces molécules restent incomplètes, les plaquettes jouent un rôle non seulement dans l'hémostase, mais aussi dans le processus de cicatrisation des plaies.

Ces cellules forment un pool de stockage intracellulaire de protéines vitales pour la cicatrisation tissulaire, tels que le *Transforming Growth Factor β* (*TGF β -1*), le *Platelet Derived Growth Factor* (*PDGF*), l'*Insulin Growth Factor* (*IGF*) et le *Vascular Endothelial Growth Factor* (*VEGF*). La sécrétion de ces protéines actives suit la fusion des granules avec la membrane cellulaire plaquettaire, qui se lie ensuite aux récepteurs transmembranaires des cellules cibles.

Ces quatre cytokines plaquettaires jouent un rôle fondamental dans les processus initiaux de la cicatrisation, tant par leur capacité à stimuler la prolifération et la colonisation cellulaire (en particulier les *PDGFs*) qu'à induire le remodelage du lit de fibrine et la sécrétion des premiers éléments d'une matrice cicatricielle (*TGF β -1*, en particulier).

1.3.2.1 *Transforming Growth Factor β* (*TGF β -1*) : l'agent fibrosant

Les *TGF β s* constituent une vaste superfamille de plus de 30 membres, parmi lesquels on peut citer certaines *BMPs* (*Bone Morphogenetic Protein*). L'isoforme *TGF β -1* est majoritaire, non seulement dans les granules α des plaquettes, mais de manière plus générale au cours du dialogue intercellulaire. (3)

Ses effets sont extrêmement variés en fonction de sa concentration, de l'environnement matriciel et du type cellulaire. Par exemple, il a été démontré qu'elle pouvait stimuler la prolifération des ostéoblastes tout aussi facilement qu'elle pouvait l'inhiber. Si ses effets en termes de prolifération sont très variables, elle n'en reste pas moins, pour la plupart des types cellulaires, l'agent fibrosant le plus puissant de toutes les cytokines. Autrement dit, elle est capable d'induire la synthèse massive de molécules matricielles tels que le collagène et la fibronectine, que ce soit par les ostéoblastes ou les fibroblastes. (21)

Ainsi, bien que ses mécanismes de régulation soient particulièrement complexes, le *TGF β* peut être considéré comme un modérateur de l'inflammation, par sa capacité à induire une cicatrisation fibreuse.

1.3.2.2 *Platelet Derived Growth Factor* (*PDGF*) : le stimulant des lignées mésenchymateuses

Les *PDGFs* sont des régulateurs essentiels de la migration, de la prolifération et de la survie des cellules de la lignée mésenchymateuse. (22) En fonction de la répartition de leurs différents récepteurs, ils peuvent induire tout aussi facilement une stimulation qu'une inhibition du développement de ces cellules. (23) Cette position de nœud de régulation joue un rôle fondamental au cours du développement embryonnaire et de tous les mécanismes de remodelage tissulaire. À ce titre, les *PDGFs* jouent un rôle critique dans les mécanismes de cicatrisation physiologique. (3)

1.3.2.3 Insulin Growth Factor (IGF) : l'agent protecteur des cellules

Les *IGFs I* et *II* sont des régulateurs positifs de la prolifération et la différenciation cellulaire. Leur pouvoir est considéré comme positif sur la majeure partie des types cellulaires, incluant malheureusement les cellules cancéreuses (qui détournent le système *IGF* pour accroître leur capacité de survie). (24)

Même si ces cytokines servent de médiateurs de croissance cellulaire, elles constituent avant tout l'axe majeur de régulation de la mort cellulaire programmée (apoptose), en induisant des signaux de survie qui protègent les cellules de nombreux stimuli apoptotiques présents dans le milieu cicatriciel. (3)

Il est important de noter que si les *IGFs* sont relargués par les plaquettes, ces peptides sont avant tout massivement présents sous forme circulante dans le sang.

1.3.2.4 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Le *VEGF* est une protéine de signalisation, sécrétée par les lymphocytes, capable de stimuler la prolifération cellulaire, le remodelage de la matrice et l'angiogenèse.

Comme son nom l'indique, le *VEGF* agit essentiellement sur les cellules de l'endothélium vasculaire, même si ce facteur a une action sur un nombre limité d'autres cellules (comme lors de la migration de monocytes). (25)

Cytokines présentes dans le PRF	Fonctions
<i>TGF-β1</i>	<ul style="list-style-type: none">• Stimule la prolifération des ostéoblastes• Permet la synthèse du collagène et de la fibronectine• Améliore la formation osseuse• Est chimiotactique pour les ostéoblastes• Stimule l'angiogenèse
<i>PDGF</i>	<ul style="list-style-type: none">• Régule la migration et la prolifération des cellules de la lignée mésenchymateuse• Possède un rôle angiogénique sur les cellules endothéliales
<i>IGF</i>	<ul style="list-style-type: none">• Stimule la prolifération des ostéoblastes• Est chimiotactique pour les ostéoblastes• Régule la mort cellulaire programmée• Améliore la cicatrisation des plaies
<i>VEGF</i>	<ul style="list-style-type: none">• Initie l'angiogenèse

Tableau 1: Récapitulatif des différentes fonctions des cytokines plaquettaires

2. Rôles de la fibrine dans le processus inflammatoire

L'inflammation est définie par tous les phénomènes de réactions initiés en réponse à une agression spécifique, qui se suivent et se chevauchent. (26)

Ce processus inflammatoire se déroule en 3 phases : (19)

- La phase vasculaire,
- La phase cellulaire,
- La phase de cicatrisation.

La phase vasculaire est caractérisée par le développement de l'hémostase (la constitution d'une matrice cicatricielle à base de fibrine) et la mise en place d'un pool leucocytaire (arrivée sur le site lésé de cellules inflammatoires capables de coordonner l'ensemble des cellules). *In fine*, tous les processus hémostatiques conduisent à une coagulation le long de la plaie vasculaire et ainsi à la formation d'un caillot de fibrine. (27)

2.1 Hémostase : la phase vasculaire

La lésion vasculaire se caractérise par la disparition de la couche endothéliale et la mise à nu du sous-endothélium.

L'hémostase représente l'ensemble des phénomènes permettant le colmatage naturel de cette brèche vasculaire à l'aide d'un lit de fibrine. L'activation des plaquettes est nécessaire à l'apparition du caillot de fibrine, dont le rôle est d'une part d'arrêter le saignement et d'autre part de permettre la constitution d'une matrice provisoire pour la migration cellulaire. (1)

3 phases sont décrites :

- L'hémostase primaire,
- La coagulation plasmatique,
- La fibrinolyse.

Une parfaite harmonie entre les systèmes d'activation et d'inhibition de la coagulation concoure au maintien de l'équilibre hémostatique.

Un dysfonctionnement de l'un de ces systèmes pourra induire :

- soit une tendance hémorragique (anomalie du système d'activation),
- soit une tendance thrombotique (anomalie du système d'inhibition).

La phase inflammatoire est toujours initiée par les PN responsables de l'opsonisation bactérienne, de la destruction et de l'élimination des débris, fournissant alors la première ligne de défense contre l'infection. Les monocytes transformés en macrophages et les lymphocytes sont les deuxièmes types cellulaires attirés au niveau de la plaie. (28) (Fig. 5)

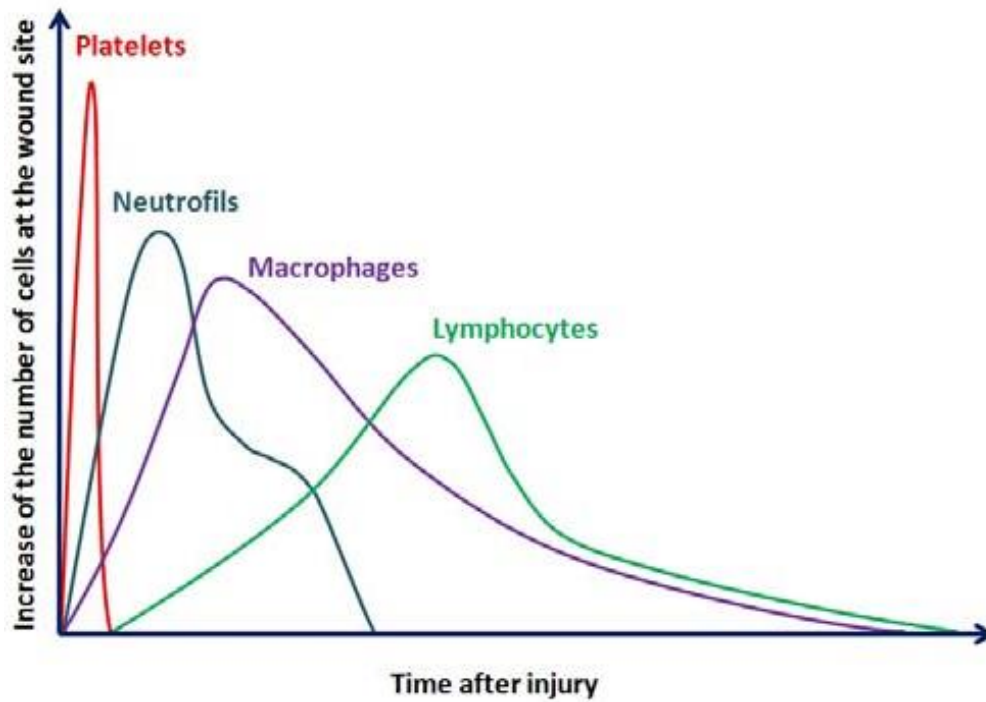


Figure 5 : Évolution du nombre de cellules au site de la plaie après une blessure (Dr A. CIESLIK-BIELECKA) (26)

2.1.1 Hémostase primaire

L'hémostase primaire fait intervenir plusieurs éléments :

- le vaisseau sanguin,
- les facteurs plasmatiques de la coagulation (*Facteur de Von Willebrandt, Facteur XIIIa*),
- les plaquettes.

Cela entraîne :

- une vasoconstriction réflexe du vaisseau,
- l'adhésion, l'activation et l'agrégation des plaquettes par le fibrinogène,
- l'activation de la coagulation.

Initialement, le rétrécissement de la lumière du vaisseau sanguin par vasoconstriction permet le ralentissement du flux sanguin afin de faciliter l'adhésion des éléments participant à l'hémostase, notamment celle des plaquettes à la paroi endothéliale. (Fig. 6)

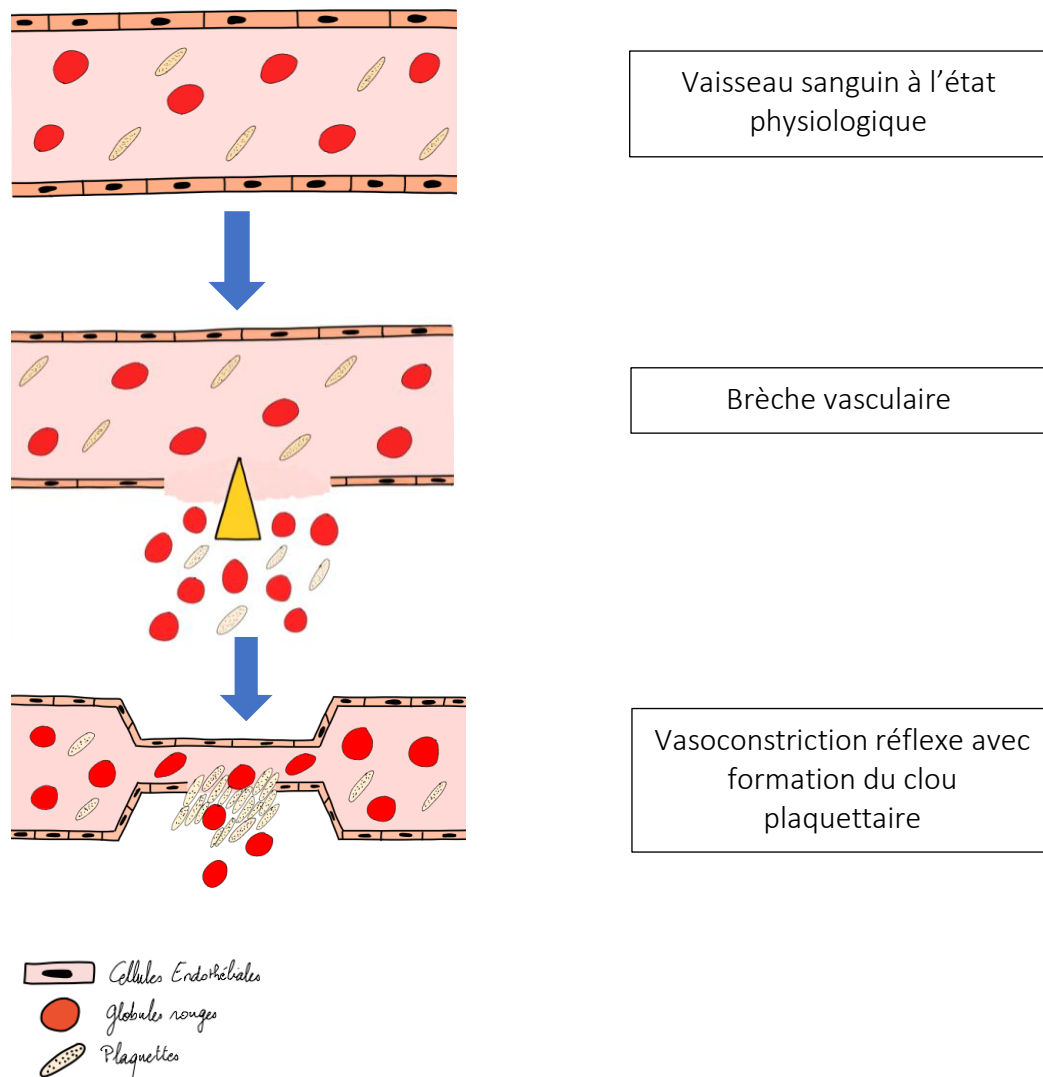


Figure 6 : Modélisation de la vasoconstriction réflexe du vaisseau sanguin en réponse à une brèche

L'adhésion des plaquettes s'effectue sous l'action du *Facteur de Von Willebrandt*. En se liant à son récepteur *GPIb* situé sur la membrane des plaquettes, cette protéine provoque leur activation. (29)

Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans l'hémostase primaire. Lorsqu'elles sont liées à l'endothélium exposé, elles changent de forme et sécrètent le contenu de leurs granules contenant ADP, fibrinogène, adrénaline et sérotonine. Ceci provoque l'activation et l'agrégation des plaquettes adjacentes par l'intermédiaire du fibrinogène, via les récepteurs plaquettaires *GPIIb/IIIa*. (Fig. 7)

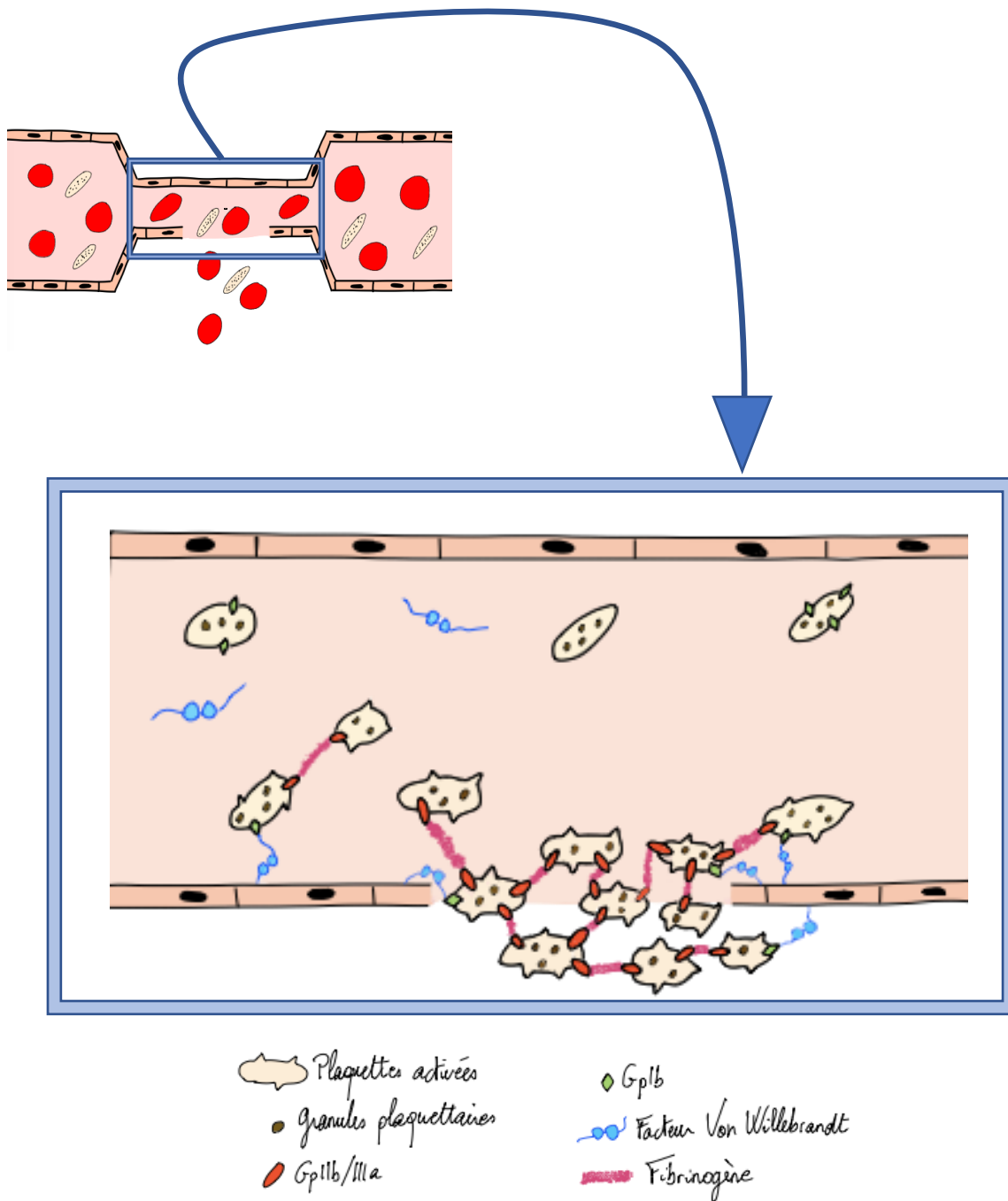


Figure 7 : Modélisation de l'activation et de l'agrégation plaquettaire

Au début du processus, l'adhésion des plaquettes est réversible. Ce n'est que sous l'action de la thrombine qu'elle deviendra définitive. Finalement, il se forme le « thrombus blanc », également appelé « clou plaquettaire ». (30)

2.1.2 Coagulation plasmatique

Cette seconde phase suit celle de l'hémostase primaire. Le rôle de la coagulation plasmatique est de renforcer le clou plaquettaire en transformant le fibrinogène en fibrine, grâce à la thrombine, et de servir de support à la migration des fibroblastes pour la cicatrisation. Elle a pour but de transformer et stabiliser le « thrombus blanc » en « thrombus rouge ».

Après activation par voie endogène ou exogène, la thrombine ou *Facteur X* transforme le fibrinogène en fibrine, permettant l'arrêt du saignement par formation d'un bouchon de fibrine transitoire au niveau de la brèche vasculaire.

Cela marque ainsi la phase finale de la coagulation. (31) (Fig. 8)

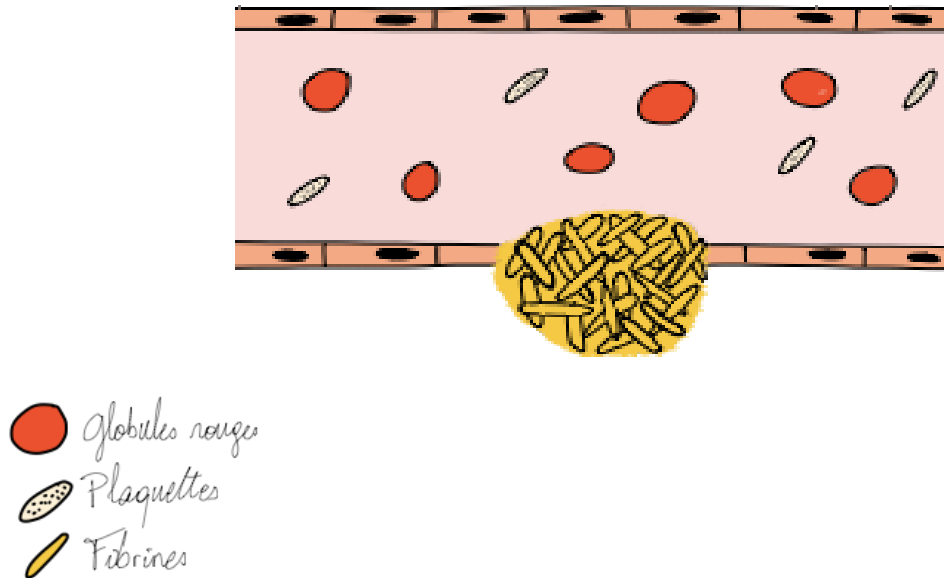


Figure 8 : Modélisation de la formation d'un bouchon de fibrine transitoire

La thrombine clive dans un premier temps les extrémités N-terminales des chaînes αA du fibrinogène. Cela démasque alors les sites de polymérisation du domaine E, qui se lient de façon non covalente aux domaines D des monomères adjacents. Ce même phénomène se déroule au niveau des chaînes βB du fibrinogène.

L'établissement progressif de ces liaisons (liaisons D-E) non covalentes entre monomères permet la constitution d'une fibrille de fibrine, puis de protofibrilles double-brins et enfin d'un réseau tridimensionnel qui gélifie la solution. (1)

Cependant, ce premier polymère de fibrine est instable et soluble. Il doit être stabilisé par un dernier facteur de la coagulation, activé par la thrombine, le *Facteur XIII* qui permet aux monomères de se lier entre eux de façon covalente par leurs domaines D (liaison D-D). (Fig. 9)

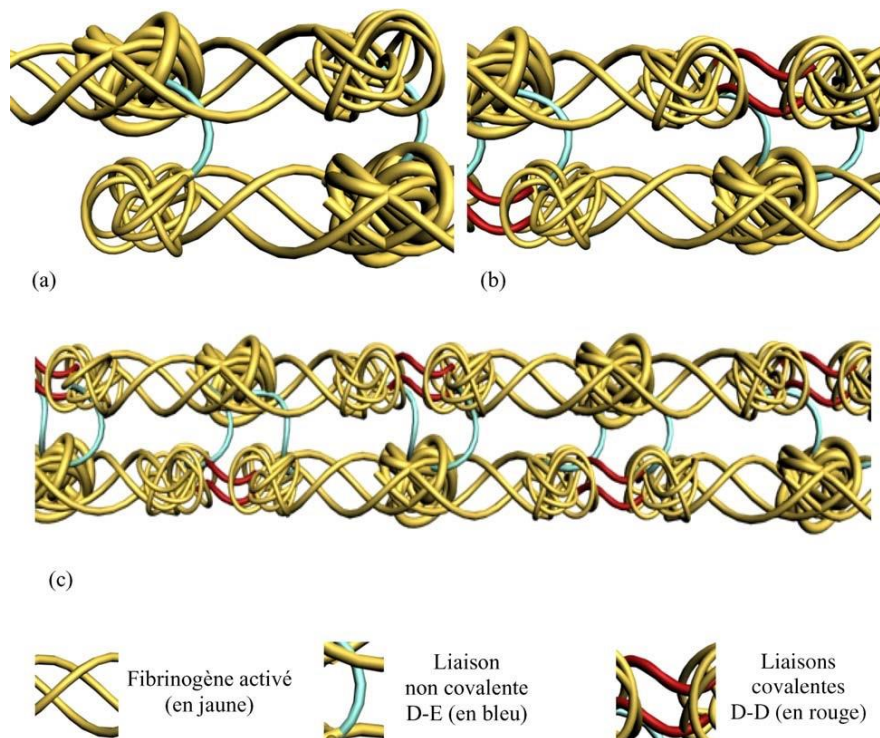


Figure 9 : Modélisation théorique en image de synthèse de la constitution d'une fibrille de fibrine. Dans un premier temps, des liaisons non covalentes permettent l'alignement des molécules de fibrinogène activé (a), puis l'action du Facteur XIII permettra l'établissement de liaisons covalentes qui stabiliseront la molécule de fibrine (b) et permettront l'assemblage d'un long polymère stabilisé (c)
(Dr S. DOHAN) (1)

Enfin, il est important de noter le rôle fondamental du calcium en tant que cofacteur au cours des cascades de réactions enzymatiques menant à la constitution du gel de fibrine.

2.1.3 La fibrinolyse

La fibrinolyse physiologique assure la destruction du caillot fibrineux permettant en parallèle la restitution *ad integrum* du vaisseau initialement lésé.

La fibrinolyse est soumise à : (32)

- un système activateur de la fibrinolyse : la plasmine provenant de la transformation du plasminogène. Cette protéine est l'élément central de cette phase de l'hémostase. Elle dégrade le caillot de fibrine en « produits de dégradation de la fibrine », éliminés par la circulation sanguine.

- des systèmes inhibiteurs.

À la fin de la phase inflammatoire, les monocytes sont convertis en macrophages qui détruisent les agents pathogènes bactériens et les PN restants. Les macrophages commencent la transition de l'inflammation de la plaie à la réparation en sécrétant des enzymes et en transformant les facteurs de croissance *TGF-β1*, *PDGF*, *IL-1β*, *TNF-α* et *VEGF*.

Ces facteurs induisent l'angiogenèse et stimulent les fibroblastes à produire du collagène favorisant la migration cellulaire, la prolifération et la formation de la matrice tissulaire. C'est la phase cellulaire.

2.2 Angiogenèse : la phase cellulaire

L'angiogenèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des cellules endothéliales des vaisseaux résiduels. C'est une étape fondamentale pour tout phénomène de cicatrisation. Elle nécessite une matrice extracellulaire pour permettre la migration, la prolifération et le changement de phénotype des cellules endothéliales. Il a été clairement démontré que la matrice de fibrine mène directement à l'angiogenèse (Dr J. CHOUKROUN). (13) La rétention des cytokines dans l'architecture tridimensionnelle de cette matrice entraîne leur libération prolongée indispensable à l'initiation de la néo-vascularisation. (1)

La rupture de la membrane basale des cellules endothéliales du vaisseau lésé provoque la première stimulation matricielle puis c'est la matrice transitoire constituée de fibrine et de cytokines associées qui orchestre l'angiogenèse. Ces molécules vont en particulier orienter la prolifération des cellules endothéliales ainsi que l'expression de protéases remodelant la matrice.

Enfin, une phase importante de l'angiogenèse est l'expression de l'intégrine AVB3 par les cellules endothéliales, permettant aux cellules de se lier à la fibrine. Une régulation importante de l'expression de cette intégrine est directement provoquée par la fibrine elle-même. (13)

La phase finale du processus inflammatoire est la phase de remodelage orchestrée par les fibroblastes. Ces cellules, très présentes entre le 7^{ième} et 14^{ième} jour après l'apparition de la blessure, secrètent de grandes quantités de facteurs de croissance qui stimulent la formation des fibres de collagène.

Cette phase dure de 3 semaines à 12 mois, c'est la phase de cicatrisation.

2.3 Cicatrisation

La cicatrisation permet le rétablissement de la continuité tissulaire. Elle est déclenchée 2 à 3 jours après la blessure et est déterminée par deux processus : la formation d'un tissu de granulation et l'épithélialisation. (13)

Les facteurs de croissance libérés par les plaquettes et les macrophages stimulent la migration ainsi que l'activation des fibroblastes qui migrent le long de la plaie grâce à la matrice de fibrine. Celle-ci, qui s'est constituée lors de la coagulation, permet non seulement d'obturer la brèche vasculaire mais également représente un guide essentiel pour orchestrer la cicatrisation.

PDGF et *TGF-β1* sont essentiels pour moduler l'expression des intégrines permettant la prolifération et la migration des fibroblastes à l'intérieur de la plaie. (33)

Au fur et à mesure de la dégradation de la fibrine, les fibroblastes commencent la synthèse du collagène. Ainsi le caillot de fibrine est soumis à un remodelage intensif, le tissu de granulation s'organisant progressivement en tissu conjonctif mature.

2.4 Contrôle immunitaire

Des études de S. DOHAN et al. ont montré que le PRF constitue un nœud de régulation immunitaire doté de capacités de rétrocontrôle de l'inflammation. Ce concept explique en partie la réduction des infections post-opératoires lorsque ce dernier est utilisé comme additif chirurgical pour refermer les plaies. (19)

La régulation inflammatoire importante constatée sur les sites chirurgicaux traités par PRF serait le résultat de l'action des cytokines piégées dans le réseau de fibrine et libérées lors du remodelage de cette matrice initiale. (14)

De plus, les « produits de dégradation de la fibrine » stimulent la migration des PN augmentant l'expression membranaire du récepteur *CD11c / CD18* sur les cellules endothéliales. Ce récepteur permet l'adhésion des PN à l'endothélium et leur transmigration. (8)

2.5 Exploitation des cellules souches

Lors de tout phénomène d'hémostase et de cicatrisation, le caillot de fibrine emprisonne, tel un filet, les cellules souches mésenchymateuses circulantes qui migrent vers le site lésé grâce à l'angiogenèse initiale.

Agissant comme un échafaudage pour les cellules mésenchymateuses indifférenciées, la matrice de fibrine facilite leur prolifération et leur différenciation en de nombreuses lignées cellulaires. (8)

Cet aspect est particulièrement intéressant dans le cas de larges défauts osseux. En effet, leur cicatrisation nécessite l'accumulation de cellules souches médullaires et la conversion de ces dernières vers le phénotype ostéoblastique.

3. Applications cliniques

Toutes les applications cliniques connues du PRF mettent en évidence une cicatrisation tissulaire accélérée due au développement d'une angiogenèse efficace, une fermeture des plaies avec un remodelage rapide du tissu cicatriciel et une absence presque totale d'événements infectieux et douloureux en post-opératoire.

3.1 Médecine du sport

3.1.1 Régénération musculo-squelettique

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) signale que les blessures musculo-squelettiques affectent la vie de millions de personnes dans le monde et sont la principale cause mondiale des douleurs, traumatismes et incapacités physiques à long terme. Les lésions des tissus mous représentent 40 à 50% des problèmes musculo-squelettiques et sont généralement le résultat de lésions du cartilage, des ligaments et des tendons. (34)

Lors de blessures orthopédiques liées au sport, de nouvelles thérapies permettant d'accélérer la récupération des tissus musculo-squelettiques sont hautement souhaitables. Par ses propriétés, le PRF pourrait favoriser ce processus de guérison : processus multicellulaire nécessitant l'activité synchronisée des macrophages infiltrant le tissu, des cellules souches myogéniques et non myogéniques résidentes et des fibroblastes du tissu conjonctif.

Malgré l'efficacité de ce mécanisme de réparation intrinsèque, les blessures graves qui entraînent une perte importante de tissu musculaire submergent le processus de réparation et nécessitent une intervention thérapeutique et chirurgicale entraînant des temps de récupération prolongés. (35)

L'espoir d'une diminution de ces temps de récupération a été offert par la découverte de l'ortho-biologie, qui se réfère à l'utilisation de substances biologiques lesquelles améliorent la guérison des muscles, tendons et ligaments lésés, à savoir : la fibrine injectable riche en plaquettes (I-PRF).

3.1.2 Rupture du tendon d'Achille

En 2017, *ALVITI et al.* ont évalué les effets du I-PRF sur la raideur de la cheville et son travail mécanique chez les patients ayant subi une chirurgie du tendon d'Achille.

Les résultats suggèrent que le traitement avec mise en place de matrices de PRF associées à sa forme injectable entraîne une amélioration fonctionnelle significative en termes d'efficacité du mouvement, améliorant la récupération des patients. (36)

Les injections guidées dans le tendon d'Achille lésé ont conduit à des avantages qui comprennent une récupération plus courte, une stabilisation de l'insertion du tendon et une réduction de la douleur à long terme. (37)

Des recherches de 2010 effectuées par *MISHRA et al.* ont montré que le PRF sous forme injectable était capable de stimuler l'anabolisme et les capacités de remodelage des tendons et pouvait ainsi être utilisé avec succès pour le traitement de la tendinite chronique. (38)

3.2 Médecine régénérative

La cicatrisation des plaies, qu'il s'agisse d'une blessure accidentelle ou d'une intervention chirurgicale, est un processus complexe qui se compose d'interactions entre différents types de cellules et de médiateurs, y compris des facteurs de croissance. (39)

L'intérêt du PRF en médecine régénérative sur la protection des plaies ouvertes afin d'accélérer la cicatrisation, reste aujourd'hui évidente. De plus, cette matrice riche en leucocytes prend tout son sens lorsque les plaies sont infectées et peut être utilisée pour tous les types de cicatrisation cutanée et muqueuse superficielles. (26)

Les adjuvants chirurgicaux à base de fibrine sont en effet largement utilisés en médecine régénérative depuis de nombreuses années. Le PRF peut alors être considéré comme un bandage de fibrine bioactif idéal dont l'action peut durer plusieurs jours sur un site lésé en permettant la libération de quantités importantes de facteurs de guérison directement dans la plaie, induisant un débridement local et une régulation immunitaire du processus de cicatrisation. (40)

L'indication fréquente est le traitement des ulcérations chroniques ou des plaies post-opératoires infectées chez les patients diabétiques.

3.2.1 Ulcérations chroniques

Les plaies chroniques sont classiquement définies comme étant des plaies qui n'ont pas pu être traitées de manière ordonnée et dont le processus réparateur, pour reproduire l'intégrité anatomique et fonctionnelle du tissu initial, est défaillant sur une période de 3 mois. (WERDIN *et al*, 2009) (41)

Bien que cette définition ait été fréquemment utilisée, le terme « plaie chronique » signifie seulement qu'il faut plus de temps pour obtenir la cicatrisation complète. La prise en charge de ces plaies complexes a connu des développements majeurs au cours de la dernière décennie, et l'intérêt dans le domaine des soins de ces plaies a conduit à des avancées dans l'utilisation de l'ingénierie tissulaire et des produits biologiques. (42)

Les ulcérations chroniques induites par une insuffisance veineuse ou artério-veineuse chez les patients atteints de défauts immunologiques tels que le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), ainsi que chez les patients présentant des lésions traumatiques étendues et des brûlures, provoquent des problèmes considérables. Malgré la relative diversité de leur étiologie, ces ulcères cutanés partagent des schémas biologiques similaires : mécanismes de guérison profondément altérés, équilibre inflammatoire pathologique et perturbateur, vascularisation locale dysfonctionnelle, nécrose tissulaire et infection.

Les plaies chroniques non cicatrisantes ou les ulcérations cutanées sont le résultat d'une part d'une réparation insuffisante et d'autre part, de la destruction du potentiel de guérison local. L'étiologie la plus courante est une perfusion cutanée diminuée causée par une sténose artérielle provoquant une ischémie et ainsi une nécrose tissulaire. (43)

Il n'existe pas de solution thérapeutique totalement efficace et de nombreuses plaies sont presque impossible à refermer. La recherche de nouveaux traitements est donc très active, notamment dans l'utilisation de nouveaux biomatériaux pour traiter ces lésions.

Logiquement, l'application topique de concentrés plaquettaires sur les ulcères chroniques récalcitrants aux soins des plaies standards, ne peut avoir que des effets bénéfiques sur ces lésions. Elle favorise la cicatrisation, la fermeture muqueuse et protège de l'infection supplémentaire. La méthode est simple et peu onéreuse.

Le traitement au PRF semble donc être une alternative prometteuse aux stratégies avancées, si le traitement standard échoue. De plus, la récurrence de l'ulcère n'a pas été observée au cours de la première année de suivi. Cela implique probablement que le PRF contribue à obtenir une meilleure qualité du tissu régénéré. (44)

Compte tenu de l'efficacité, du faible coût et de la sécurité de son utilisation pour couvrir ces indications, cette option thérapeutique doit être connue et envisagée, notamment pour le traitement des ulcères de la peau récalcitrants chez le patient diabétique.

3.2.2 Diabète

Chez le patient diabétique, les plaies chroniques les plus fréquemment rencontrées sont les ulcères avec ostéomyélite des membres inférieurs. Elles durent en moyenne 12 à 13 mois et représentent donc un problème de charge de travail majeur pour les cliniciens.

L'ostéomyélite fait spécifiquement référence à une infection de la moelle osseuse contrairement à l'ostéite où le périoste/surface corticale s'infecte par une plaie pénétrante ou un ulcère. (45)

De plus, les plus grandes de ces blessures chroniques ont des répercussions non négligeables, telle que la diminution de la qualité de vie et de la productivité des malades. Chez les patients qui travaillent, les ulcérations des membres inférieurs sont corrélées à la perte du temps de travail, à la perte d'emplois et aux effets néfastes sur les finances.

En raison du concept idéaliste de « *primum non nocere* », le clinicien peut rencontrer une contradiction entre ne pas nuire et faire mieux. Par conséquent, dans ces circonstances, le PRF pourrait représenter une bonne alternative pour les ulcères du diabétique de petite à moyenne étendue car il peut être préparé de manière rapide sous la forme de pansements autologues, peu coûteux, efficaces et protecteurs. (46)

Le PRF protège et maintient les tissus exposés viables pour faciliter la formation des tissus de granulation, augmente l'épithélialisation et réduit le besoin d'une chirurgie supplémentaire des tissus mous.

Cas clinique : Dr A. CIESLIK-BIELECKA

Prise en charge d'un ulcère des tissus mous du pied par matrices PRF (26) (Fig. 10)

Homme de 72 ans avec antécédents de diabète de type I compliqué par une infection des tissus mous du pied droit. Après une hospitalisation et une antibiothérapie intraveineuse dans l'unité des maladies infectieuses, 80% de la surface des orteils a été affectée d'une nécrose par ischémie sévère. Le patient a donc subi une amputation des phalanges proximales avec un débridement chirurgical. (A)

Quinze jours après amputation, la guérison était trainante et les sutures se sont finalement rompues. La cicatrice était infectée et tout le pied était compromis. (B)

La plaie a été superficiellement nettoyée et recouverte de 16 matrices de PRF. Le site a ensuite été protégé par un bandage. Sept jours après le traitement au PRF, les matrices avaient fusionné avec le tissu conjonctif de la plaie. (C)

Trente jours après le traitement au PRF, la plaie était presque totalement fermée et recouverte d'un nouveau tissu cicatriciel. (D)

Quatre mois après le traitement au PRF, la fermeture de la plaie était très stable. (E)



Figure 10 : Cicatrisation d'un ulcère du pied d'un patient diabétique par membrane PRF (26)

3.3 Chirurgie esthétique

La complication majeure de la chirurgie plastique est la formation d'hématome. Son risque d'apparition est lié à la formation d'une grande surface néoformé sous le lambeau cutané. Si la pression de l'hématome n'est pas suffisamment réduite, elle peut entraîner une nécrose cutanée et d'autres complications. (47)

Des études de *GODE et al.* menées en 2019 ont conclu que les concentrés plaquettaires représentent une opportunité pour optimiser la cicatrisation des plaies chez les patients subissant une chirurgie plastique faciale et reconstructive.

Le PRF minimise considérablement les ecchymoses, diminue la douleur post-opératoire, accélère la cicatrisation et améliore la survie des lambeaux et des greffes. (26)

3.3.1 Rhinoplastie

Les irrégularités dorsales sont l'un des problèmes les plus fréquemment rencontrés dans la pratique de la rhinoplastie qui peuvent interférer avec la satisfaction du patient dans la période post-opératoire. De nombreuses techniques de camouflage nasal ont été définies.

Le cartilage en dés est à ce jour l'une des techniques opératoires la plus utilisée. Il est fiable et facile à appliquer.

Cependant, il existe certains problèmes concernant l'utilisation de ce cartilage en dés sur le dos nasal. Son taux de résorption variable en période post-opératoire et son utilisation sans aucun matériau supplémentaire présente un risque potentiel de produire lui-même des irrégularités. (48)

Les auteurs évaluent l'effet du I-PRF sur la viabilité du cartilage coupé en dés.

Étude : Dr S. GODE (49)

En février 2018, une étude prospective a inclus quarante patients qui ont été répartis de façon randomisée en deux groupes en fonction des greffes de camouflage dorsal : cartilage en dés avec I-PRF (groupe d'étude) et cartilage en dés sans I-PRF (groupe témoin). L'épaisseur de la greffe de cartilage a ensuite été mesurée par échographie à la première semaine post-opératoire et au troisième mois dans les deux groupes.

La perte moyenne d'épaisseur de greffe de cartilage entre les mesures échographiques de la première semaine et du troisième mois était de $0,58 \pm 0,21$ mm dans le groupe d'étude et de $0,82 \pm 0,35$ mm dans le groupe témoin. Il y avait donc une perte de volume significative dans le groupe témoin. L'utilisation du I-PRF a permis de réduire le taux de résorption du cartilage en dés sur le dos nasal en augmentant sa viabilité et en conservant sa forme.

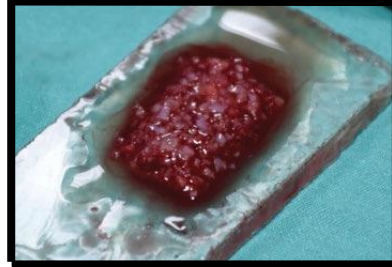
Ainsi, les auteurs ont émis l'hypothèse que les facteurs de croissance de l'I-PRF et une stabilisation accrue du cartilage en dés avec la matrice de fibrine pourraient augmenter la viabilité du cartilage.

Cas clinique : Dr S. GODE (49)

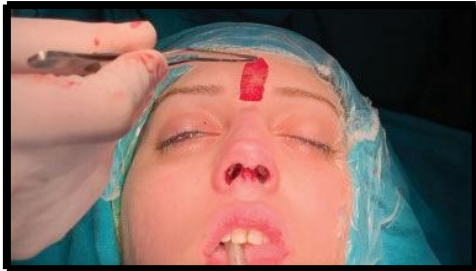
Une jeune femme de 22 ans a subi une rhinoplastie primaire avec augmentation dorsale par greffe de cartilage en dés associé au I-PRF (Fig. 11)



Collecte du I-PRF



Mélange du I-PRF autologue avec du cartilage en dés



Greffon de cartilage en dés stabilisée et flexible



Insertion du greffon sur le dos nasal



Figure 11 : Photos pré-opératoires (en haut) et post-opératoires de 12 mois (en bas) d'une rhinoplastie par greffe de cartilage en dés associée au I-PRF (49)

3.3.2 Alopécie

La perte de cheveux ou l'alopecie chez les hommes est très courante, tout comme son traitement. Diverses conditions peuvent provoquer cette perte de cheveux, l'alopecie androgénique est de loin le type le plus commun caractérisé par une perte de cheveux progressive.

Jusqu'à présent, le plasma riche en plaquettes (PRP) a été utilisé pour la régénération des cheveux, ce qui a donné des résultats mais un manque de potentiel de régénération par rapport au PRF. La forme liquide (I-PRF) pouvant être injectée contient des cellules souches à fort potentiel de régénération. (50)

Classification de l'alopecie : (Fig. 12)

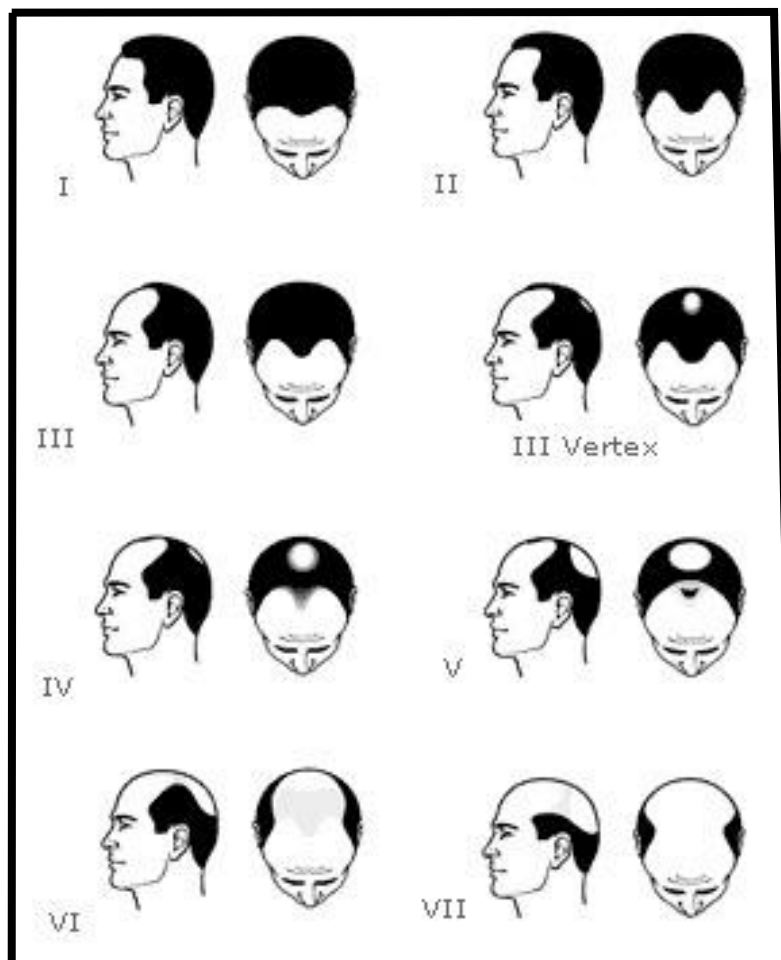


Figure 12 : Classification de l'alopecie selon Norwood-Hamilton & Ludwig

Cas Clinique : Alopécie de type VI (50) (Fig. 13)

Patient de 42 ans se plaignant d'une chute de cheveux située au sommet du vertex. Dans deux tubes I-PRF de 9 ml, 18 ml de sang ont été collectés et centrifugés à 700 tr/min pendant 3 min. Le liquide I-PRF a été ensuite prélevé à l'aide de seringues à insuline et injecté par une aiguille hypodermique pénétrante sur 2 à 4 mm dans le cuir chevelu. En post-opératoire, il a été demandé au patient de ne pas se laver la tête pendant 8 h et d'éviter l'exposition au soleil ou à la poussière. De légères ecchymoses et une inflammation du cuir chevelu étaient présentes pendant 2 à 3 jours. Il n'y avait aucune douleur et aucun médicament antalgique a été nécessaire en post-opératoire.

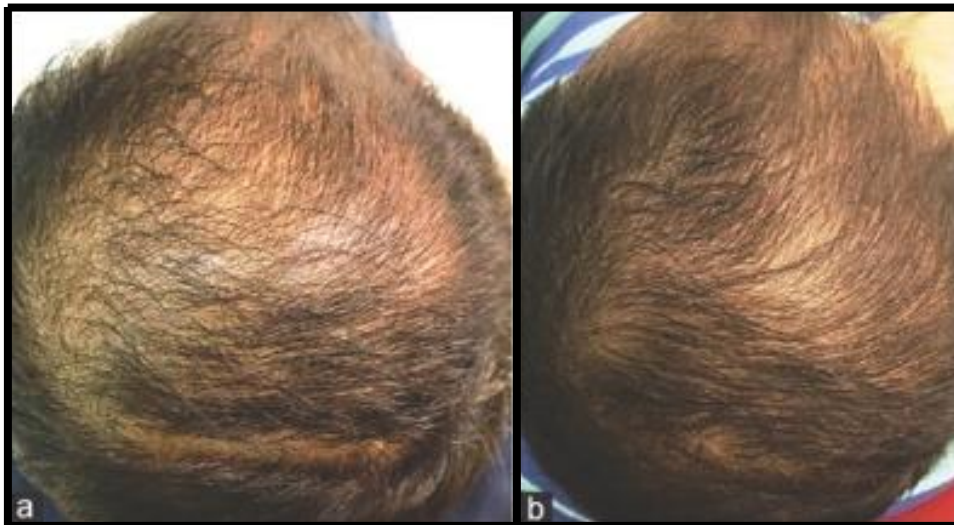


Figure 13 : Photo pré-opératoire (a) et photo post-opératoire après 4 séances (b)

Dans ce cas présenté, on peut facilement affirmer que la calvitie sévère peut être traitée non pas comme une thérapie d'appoint mais comme le protocole de traitement principal sans prescription de médicament. Après quatre séances de thérapie I-PRF, le patient était satisfait de la croissance des cheveux et ne voulait pas d'autres séances. Les résultats étant basés sur la clinique mais également sur le questionnaire subjectif de la satisfaction du patient.

3.4 Chirurgie dentaire

L'utilisation du PRF est répandue en chirurgie maxillo-faciale et en odontologie, en particulier dans les procédures de « régénération osseuse guidée » (ROG).

Les scientifiques ont également noté une amélioration de la cicatrisation des tissus mous et une ré-épithélialisation rapide de la muqueuse buccale et des lambeaux gingivaux. (26)

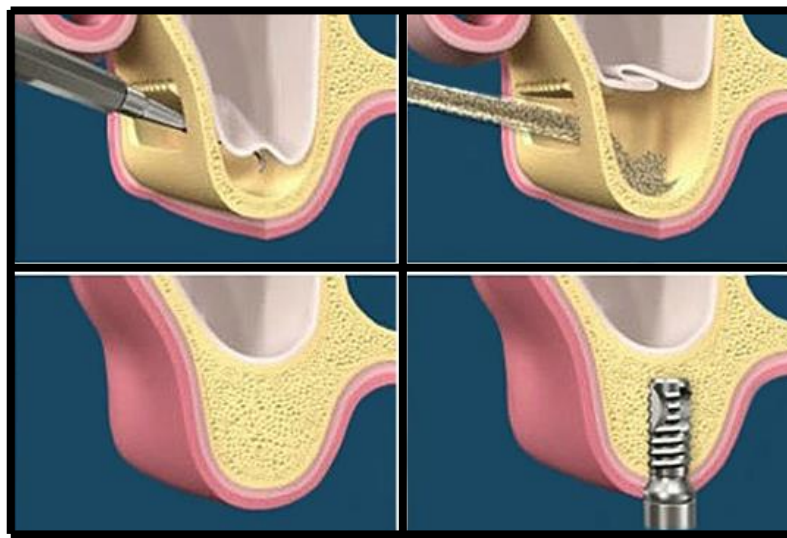
Les matrices de PRF présentent un volume et une forme facile à combiner avec la plupart des techniques chirurgicales, elles peuvent être utilisées comme des biomatériaux de comblement ou comme des matrices de protection. Leur préparation est aisée et peu coûteuse, donc possible en clinique quotidienne.

3.4.1 Élévation du plancher sinusien (Sinus Lift)

Lors d'une avulsion ou perte d'une dent maxillaire postérieure, le site d'extraction est siège d'un remaniement osseux. L'os non stimulé par la fonction masticatoire commence à se résorber petit à petit pendant la période de cicatrisation et la crête édentée s'atrophie au fur et à mesure. Cela entraîne une perte de hauteur et de largeur de l'os environnant causé également par la pneumatisation des sinus. (51)

L'augmentation du plancher sinusien ou Sinus Lift est un protocole chirurgical qui consiste en l'élévation de la membrane inférieure de Schneider qui tapisse le sinus maxillaire.

La membrane sinusienne soulevée, il est alors possible de réaliser une greffe osseuse dans le sinus maxillaire en vue de poser un implant simultanément ou ultérieurement. (Fig. 14)



*Figure 14 : Protocole opératoire d'élévation du sinus maxillaire par accès latéral
(Dr H. KLOUZ)*

Lorsqu'une greffe osseuse est utilisée, il faut environ 6 mois pour que l'os allogénique transplanté soit intégré et remplacé par ostéo-conduction. (52)

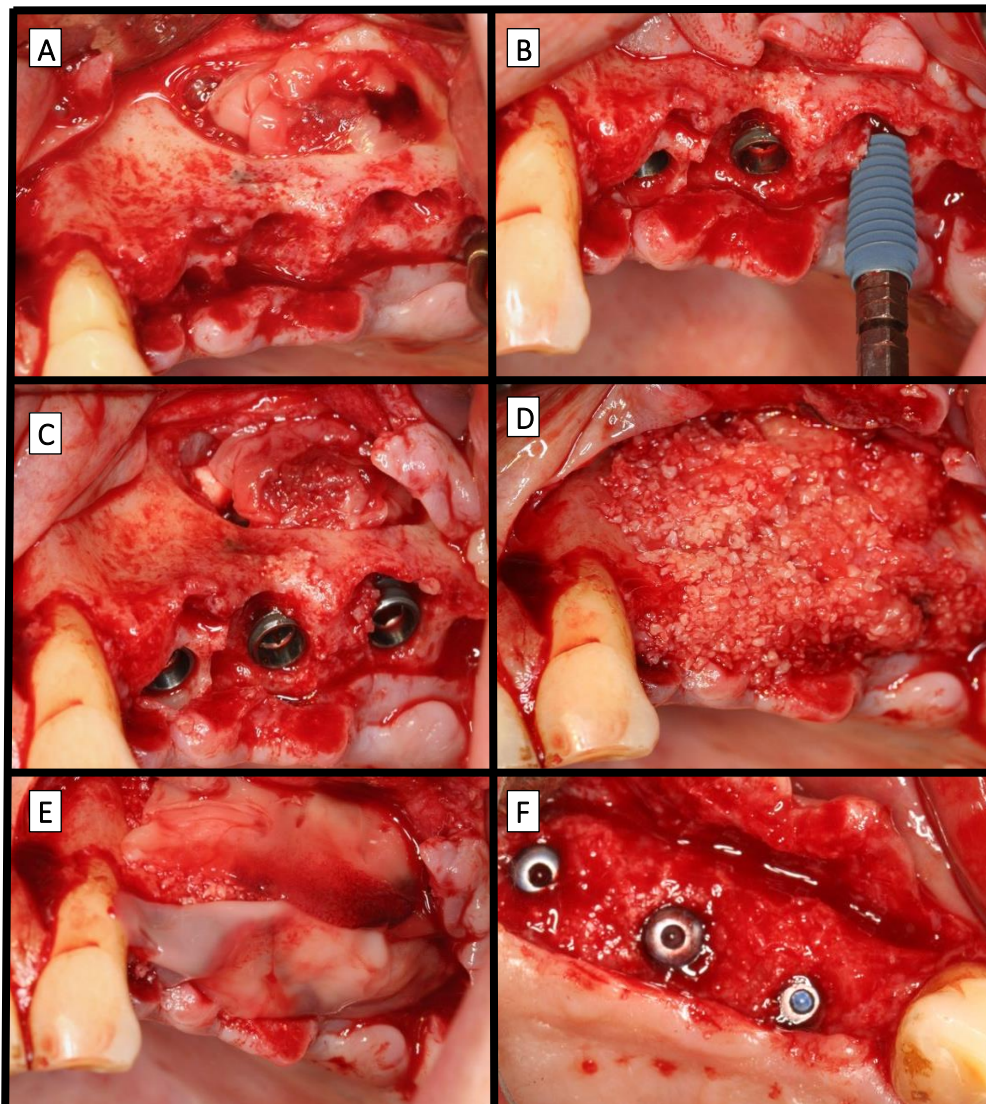
D'après une étude de *CHOUKROUN et al.* en 2006, l'élévation du plancher sinusien après interposition de biomatériaux associé à du PRF entraîne une réduction du temps de cicatrisation.

D'un point de vue histologique, ce temps de cicatrisation peut être ramené, dans les cas d'atrophies les plus sévères, à 3 mois avec fermeture et minéralisation du volet d'ostéotomie. (52)

Cette insertion de matrices de PRF permet également de réparer la membrane de Schneider en cas de petites effractions lors du décollement de celle-ci ou d'avulsions de dents antrales avec communication bucco-sinusienne. (53)

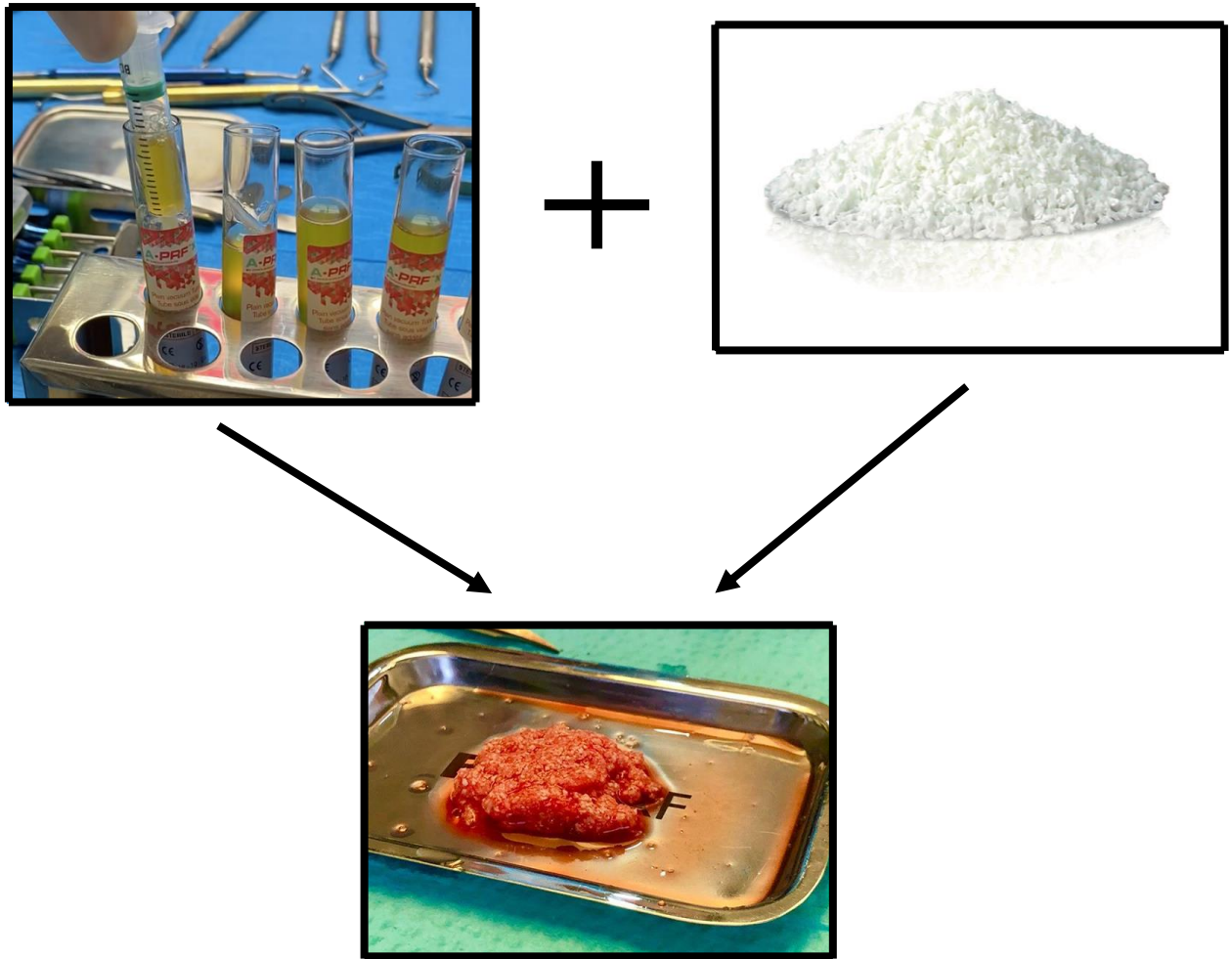
Cas clinique : [Dr J. SURMENIAN](#) (Nice)

Élévation du plancher sinusien avec pose d'implants en « piquet de tente » ([Fig. 13](#)) ([Fig. 15](#)) ([Fig. 16](#))

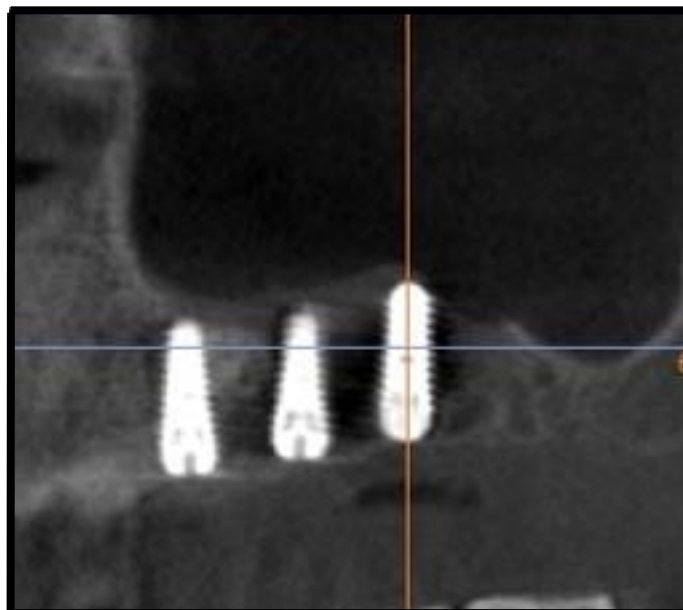


*Figure 15 : Cas d'un sinus lift avec pose d'implants en piquet de tente
(Dr.J. SURMENIAN)*

Un volet latéral d'ostéotomie permettant l'accès à la membrane de Schneider est réalisé. Le décollement de la membrane de la paroi osseuse permet l'insertion de plusieurs matrices de PRF (A). Les implants sont simultanément mis en place et maintiennent la membrane sinusienne en « piquet de tente » (B et C). Une régénération osseuse guidée (ROG), avec utilisation du surnageant du PRF mélangé à de l'os allogénique (appelé sticky-bone) ([Fig. 16](#)) est réalisée afin de corriger le défaut osseux horizontal (D). Enfin, des matrices de PRF recouvrent le site opératoire avant sutures des lambeaux (E). Un cliché radiographique par Cone Beam montre l'élévation de la membrane sinusienne par les implants mis en place. ([Fig. 17](#)) A 3 mois post-opératoires, nous pouvons observer une crête alvéolaire large sans défauts osseux (F).



*Figure 16 : Réalisation d'un sticky-bone à partir du mélange surnageant PRF + os allogénique
(Dr J. SURMENIAN)*



*Figure 17 : Contrôle radiographique d'un sinus lift avec implants en « piquet de tente »
(Dr J. SURMENIAN)*

3.4.2 Récession gingivale

Les récessions gingivales représentent un motif de consultation fréquent étant donné les différentes symptomatologies qu'elles peuvent provoquer : (54)

- hyperesthésie radiculaire liées aux stimuli thermiques, agents acides ou de contact,
- sensibilité gingivale au brossage ou à la mastication,
- défaut esthétique.

Des études ont montré que plusieurs facteurs pouvaient prédisposer à ce type de lésion gingivale : (55)

- une table osseuse vestibulaire fine,
- une absence ou insuffisance de tissu kératinisé,
- une malposition dentaire,
- des freins ou brides musculaires provoquant une tension gingivale importante,
- l'utilisation d'une brosse à dents à brins durs ou un brossage traumatogène (attrition),
- une incision de décharge mal située,
- un traitement orthodontique mal conduit,
- des habitudes nocives (onychophagie, piercing labiaux/linguaux).

Grâce à ses propriétés biologiques, son architecture et sa composition, les matrices de PRF ont un rôle accélérateur de la cicatrisation gingivale. Cependant la littérature nous montre que l'adjonction de ces dernières aux techniques de chirurgie plastique parodontale ne permet pas d'atteindre les résultats obtenus avec les greffes de tissu conjonctif. (AROCA *et al*, 2018) (56)

Cas clinique : Dr S. VINCENT-BUGNAS (CHU Nice)

Recouvrement de récessions radiculaires à partir de matrices de PRF (Fig. 18)



Figure 18 : Cas d'un recouvrement de récessions multiples par technique tunnel avec insertion de matrices PRF (Dr S. VINCENT-BUGNAS)

Un homme de 42 ans, non-fumeur, se présente en consultation au service de parodontologie du CHU de Nice. Il présente de larges récessions gingivales sur 22, 23, 24 et 26 (A). Un décollement du lambeau tunnelisé est réalisé en gardant les insertions papillaires intactes (B). Les matrices de PRF sont insérées le long du tunnel (C) puis des sutures sont réalisées afin de limiter les tensions musculaires sur la greffe (D). Le suivi a été fait à 2 mois (E) puis à 8 mois post-opératoires (F).

4.3.4 Cas cliniques

Cas clinique 1 : Énucléation kystique maxillaire postérieure (13) (Fig. 19)

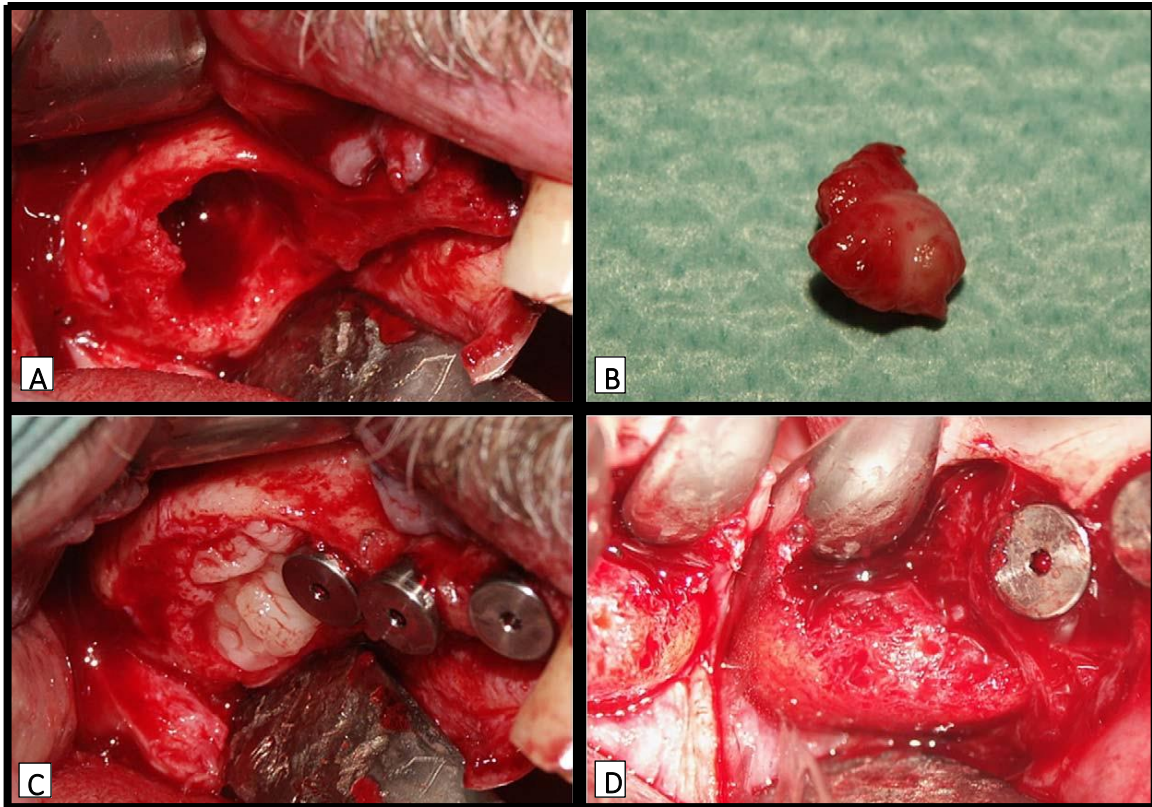


Figure 19 : Cas d'une ablation kystique massive du maxillaire (13)

Après une énucléation kystique complète, la cavité se remplit rapidement de sang (A et B). Le caillot sanguin n'est rien de plus qu'une version physiologique du PRF. Le temps de guérison physiologique de cette cavité kystique se situe entre 6 mois et 1 an.

Lorsque la cavité kystique est remplie d'une matrice de PRF (C), ce phénomène de guérison physiologique est accéléré. Cette matrice étant tri-dimensionnellement mieux organisée qu'un simple caillot, est capable de diriger plus efficacement l'exploitation des cellules souches.

Une cavité kystique remplie de PRF peut totalement cicatriser en 2 mois (D) au lieu des 6 à 12 mois nécessaires pour les sites non traités par PRF. (Dr J. CHOUKROUN) (13)

Cas clinique 2 : Drs H. DELEBARRE et T. GEMMI (CHU Nice)

Avulsion d'une canine incluse (Fig. 20)

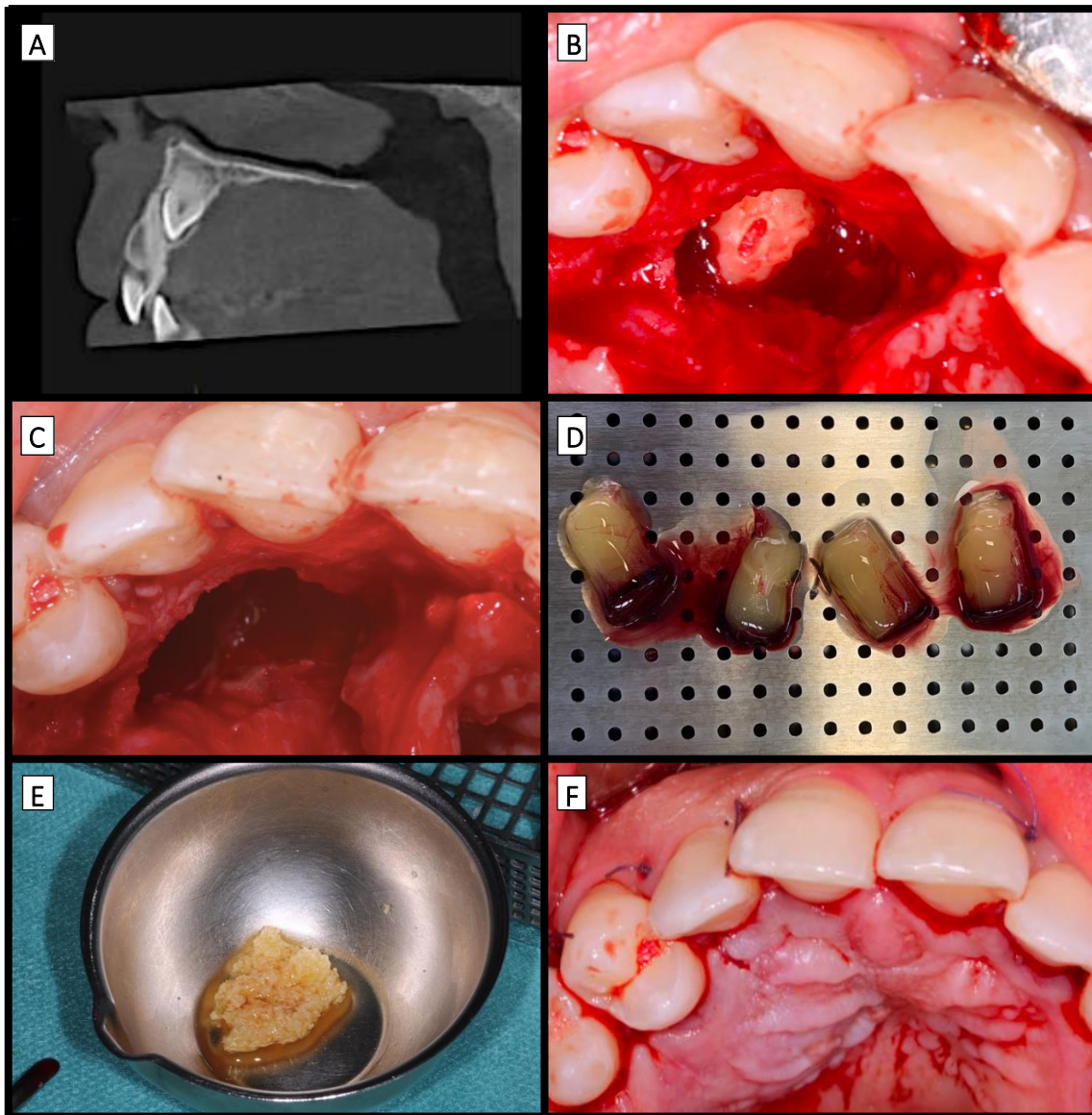


Figure 20 : Mise en place de matrices de PRF et sticky-bone après avulsion d'une canine incluse (Dr H. DELEBARRE)

Un lambeau palatin est réalisé afin d'accéder au site et permettre l'extraction de la canine incluse (dent n° 13) se trouvant en position palatine (A et B). Après avulsion (C) une préparation de matrices de PRF et de sticky-bone (D et E) est insérée dans le défaut osseux avant sutures. (F).

Cas clinique 3 : Dr J. SURMENIAN (Nice)

Augmentation crestale verticale à la mandibule à l'aide d'un *Fast-System*[®] (Fig. 21)

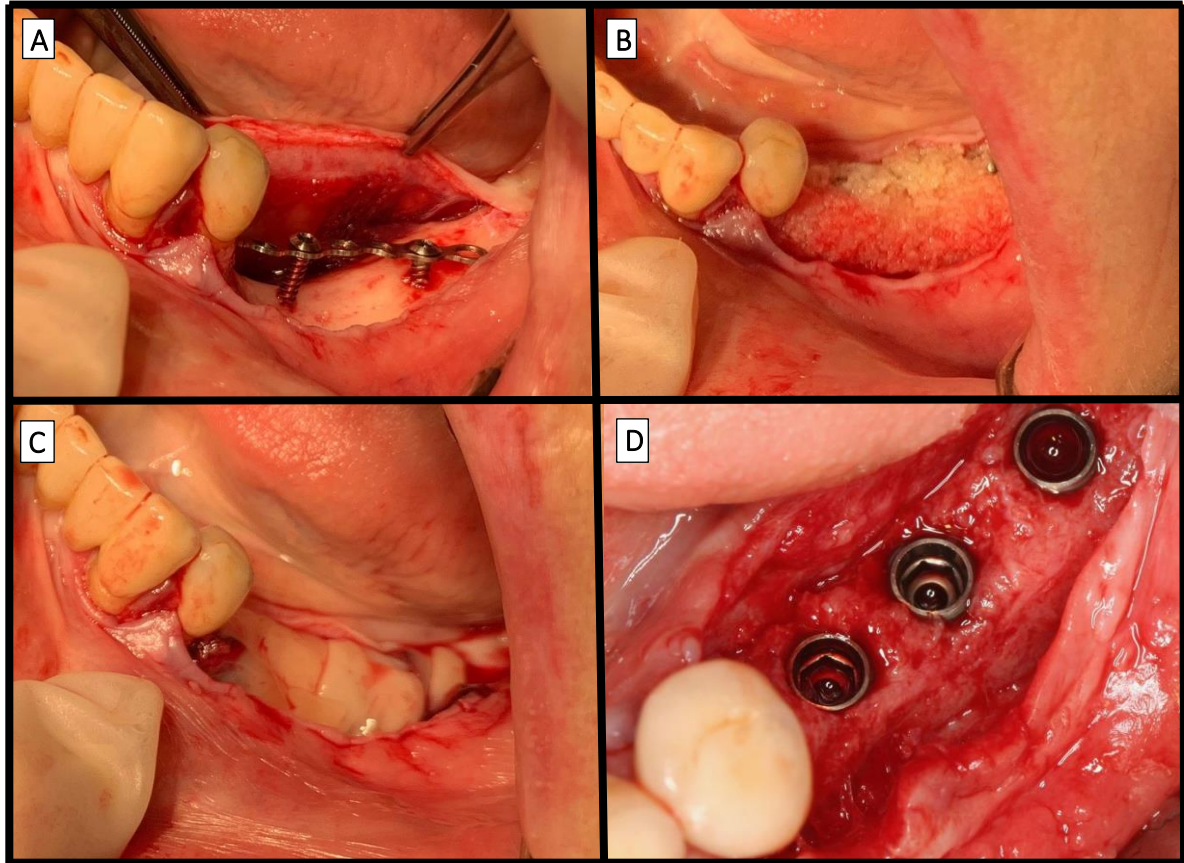


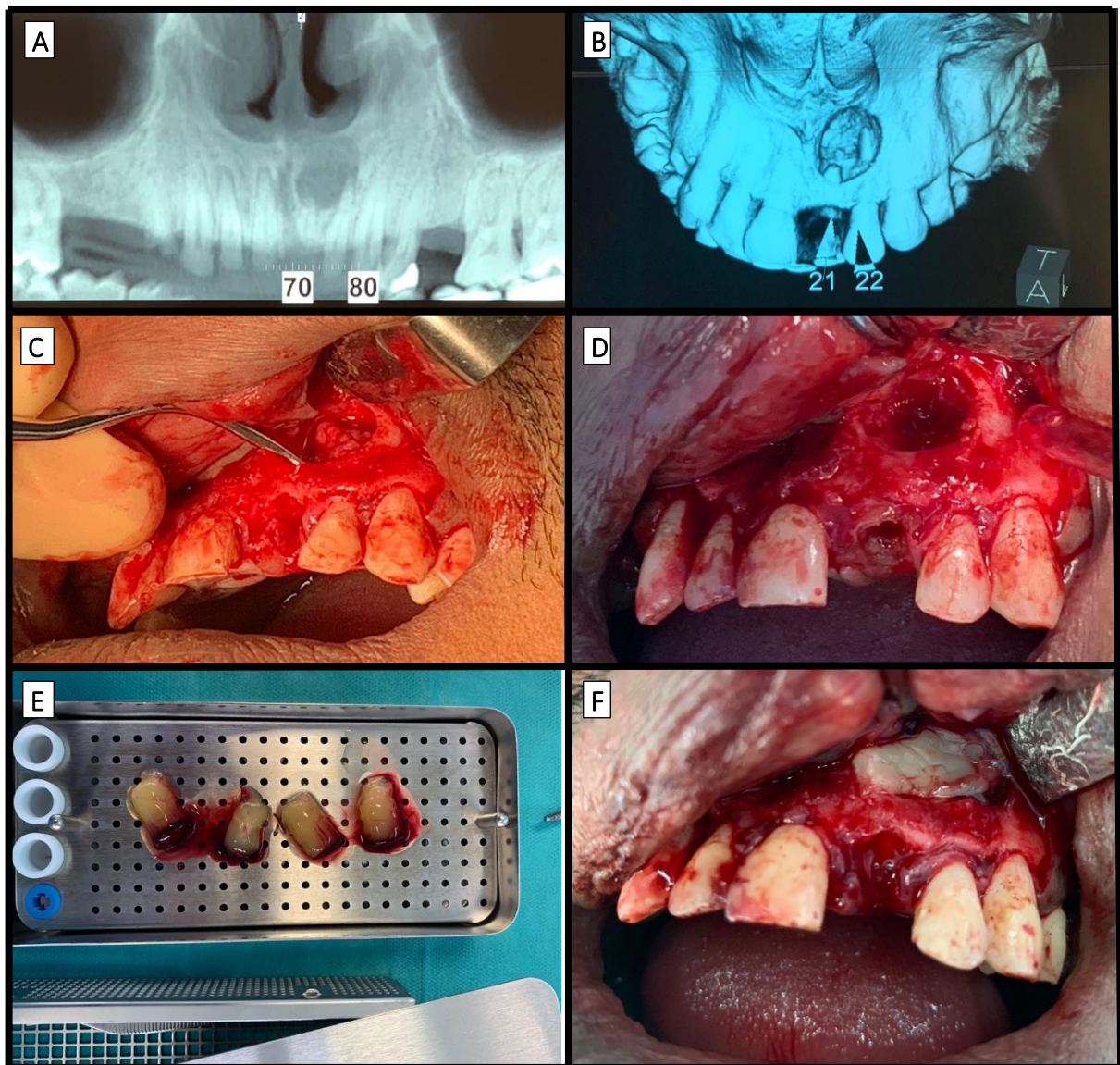
Figure 21 : Réhabilitation mandibulaire postérieure, augmentation crestale verticale et pose d'implants à 3 mois (Dr J. SURMENIAN)

Patient édenté depuis plusieurs années en secteur postérieur mandibulaire gauche ayant provoqué une diminution crestale verticale importante. Une réhabilitation prothétique par pose de trois implants est envisagée.

En raison de ce défaut osseux important, une augmentation osseuse verticale par *Fast-System*[®] (Dr J. CHOUKROUN) est réalisée (A). Ce système permet d'éviter l'effondrement gravitationnel du biomatériau, souvent décrié à la mandibule. Un sticky-bone est inséré (B), puis recouvert par des matrices de PRF (C) avant suture des lambeaux.

A trois mois post-opératoire, les implants sont placés dans un os solide et corticalisé. (D)

Cas clinique 4 : Dr H. DELEBARRE (CHU Nice)
Énucléation kystique maxillaire antérieure (Fig. 22)



*Figure 22 : Énucléation kystique sur 21 comblée par matrices de PRF
(Dr H. DELEBARRE)*

Patient pris en charge au CHU de Nice pour kyste en poche maxillaire sur l'incisive centrale (dent n° 21). Après étude radiographique (A et B), un lambeau est réalisé de 13 à 23 et la racine résiduelle extraite. Une perte de la corticale vestibulaire en regard de 21 permet un accès direct à la lésion. (C) L'énucléation kystique est réalisée et la surface osseuse nettoyée à l'aide d'une fraise boule en carbure de tungstène montée sur pièce à main chirurgicale. (D) La cavité est ensuite comblée par des matrices de PRF avant sutures du lambeau. (E et F)

Cas clinique 5 : Avulsion dentaire chez une patiente traitée par bisphosphonate (57) (Fig. 23)

L'avulsion chez les patients traités par bisphosphonates pour ostéoporose ou tumeur expose le patient au risque d'ostéonécrose de la mâchoire lors d'actes chirurgicaux.

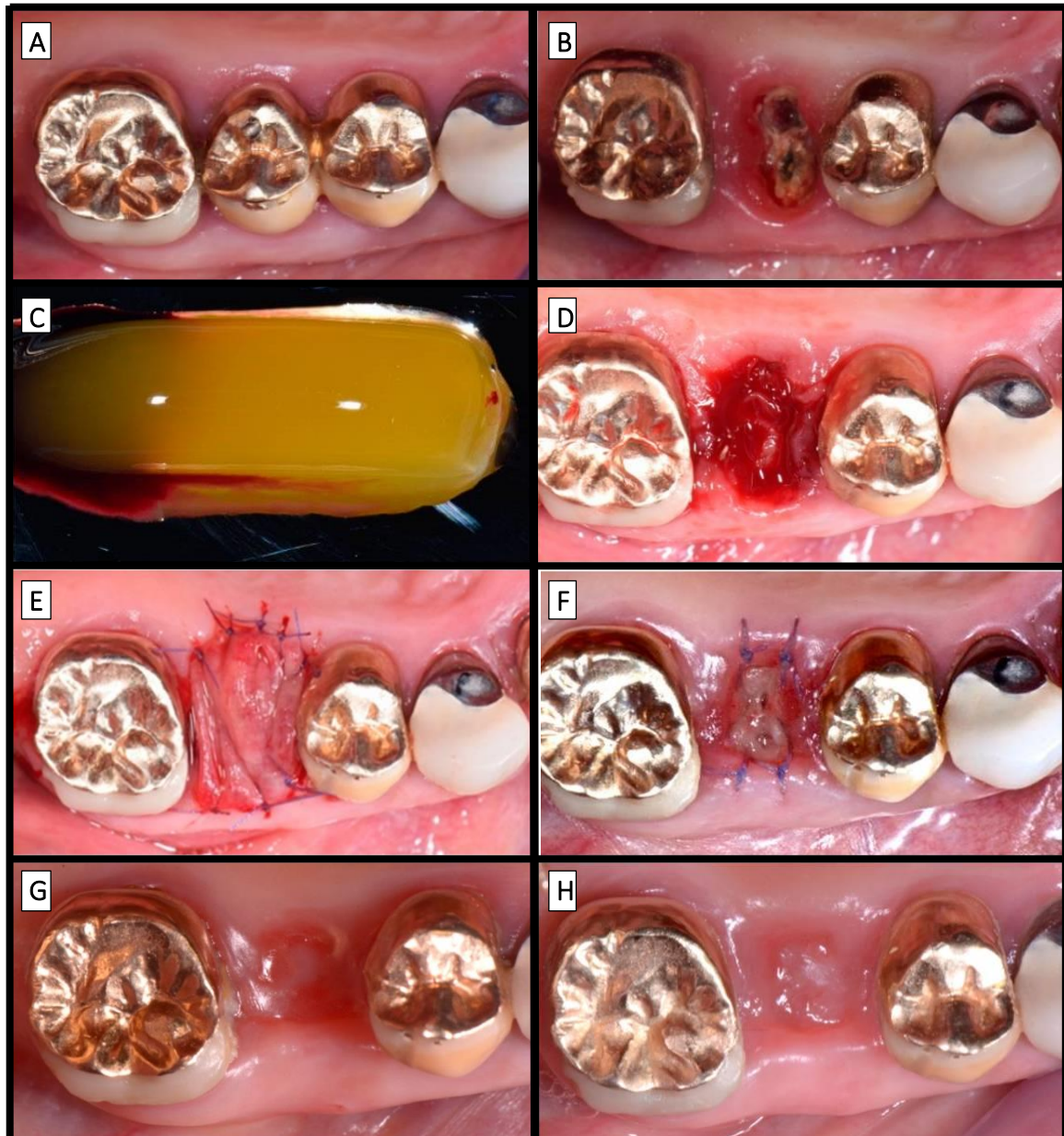


Figure 23 : Cas d'avulsion dentaire avec risque d'ostéonécrose traitée par matrices PRF (57)

Patiente de 70 ans atteinte de glaucome et d'ostéoporose, en thérapie par bisphosphonate per os depuis 12 ans, nécessite l'avulsion de la deuxième prémolaire maxillaire (dent n° 15) en raison d'une suspicion de fracture coronaire. (A)

Une antibioprophylaxie a été mis en place trois jours avant l'intervention, puis en couverture pendant quatorze jours combinée à l'application d'un gel de Chlorhexidine à 0,12% trois fois par jour sur le site chirurgical.

Après dépose de la coiffe, la fracture est cliniquement visible (B). Des matrices de PRF sont obtenues à partir de l'échantillon de sang du patient (C) et insérées dans l'alvéole osseuse après avulsion (D). Une suture résorbable 6.0 a été faite pour la stabilisation des matrices (E). Lors d'un suivi postopératoire d'une semaine, aucun signe d'infection ou d'inflammation n'était présent et une ré-épithélisation partielle était visible (F). Les sutures résiduelles ont été retirées à la fin de la deuxième semaine, lorsque la ré-épithélisation complète du site chirurgical a été détectée (G).

Aucun signe d'inflammation, d'infection ou d'os exposé n'était détectable lors d'une visite de suivi à deux mois (H).

Cas clinique 6 : Drs J. SURMENIAN (Nice) et T. GEMMI (Saint-Raphaël)

Gestion d'un cas de trauma antérieur par ROG et pose d'implants à 3 mois. (Fig. 24) (Fig.25)

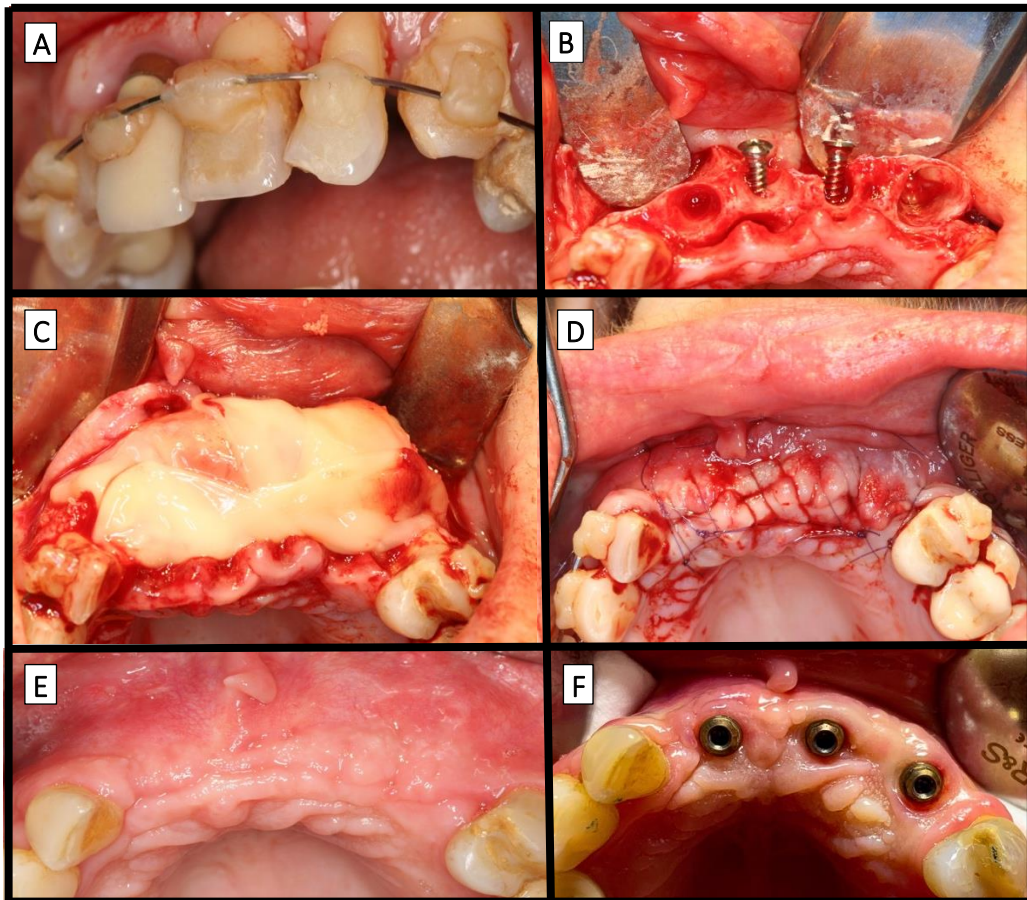


Figure 24 : Prise en charge d'un trauma antérieur par ROG et pose d'implants à 3 mois
(Drs J. SURMENIAN et T. GEMMI)

Patiente ayant subi un traumatisme à la suite d'une chute d'escaliers provoquant une mobilité du bloc antérieur avec fractures alvéolaires, réduites par contention. (A) 2 vis de *Fast System*® ont été mise en place afin de supporter la ROG par sticky-bone (B), recouvertes par des matrices de PRF (C) avant sutures des lambeaux (D). Nous pouvons observer à 3 semaines une gencive saine (E) avec une large crête osseuse permettant la mise en place de 3 implants à trois mois (F).

Par cette technique de mise en place de matrices de PRF, 6 mois seulement séparent le trauma de la mise en fonction des dents prothétiques. (Fig. 21)



Figure 25 : 6 mois sépare la situation initiale (A) de la situation finale (B)

PARTIE II : ETABLISSEMENTS DE FICHES PÉDAGOGIQUES

1. Prélèvement sanguin

1.1 Protocole

Depuis 2006 et les publications de la DGS (Direction Générale de la Santé), le chirurgien-dentiste est habilité à effectuer des prises de sang en vue de préparer des matrices autologues de fibrine, sous réserve d'avoir suivi une formation et de pouvoir justifier de cette capacité. (58)

Avant tout prélèvement une anamnèse médicale complète doit être réalisée (antécédents médicaux, état de santé actuel et traitements en cours). Le patient devra être tenu informé des modalités de l'intervention, des éventuels risques encourus et des bénéfices apportés. L'obtention du consentement éclairé est un prérequis médicalement obligatoire. Dans un souci d'efficacité, le matériel nécessaire à la prise de sang doit être prêt et déballé avant même la pose du garrot, la centrifugeuse allumée et prête à l'emploi.

Le protocole comporte les étapes suivantes : le prélèvement de sang total est réalisé dans des tubes sans anticoagulant, à l'aide d'un matériel de prélèvement au papillon et d'un garrot permettant d'interrompre temporairement la circulation sanguine. (Fig. 26) (1)

Si nécessaire le passage d'une compresse imbibée d'alcool sur la peau peut aider à faire ressortir les veines. (59)

Les tubes destinés à recevoir le sang sont en plastique, mais possèdent une phase minérale (poudre de verre résiduelle) permettant de renforcer l'activation massive des plaquettes lors de la centrifugation. De plus, l'absence d'anticoagulant renforce ce processus, ce qui déclenche en quelques minutes les cascades de réaction de la coagulation. (4)



Figure 26 : Matériel nécessaire à la ponction veineuse (6)

Après pose du garrot (1), le repérage de la veine peut être aidé par de l'alcool à 70° ou 90° (2). Une fois la veine repérée, le système de ponction stérile au papillon avec barillet et adaptateur (3) est inséré dans la veine et maintenu par un pansement adhésif (4). Les tubes de prélèvement alors connecté se remplissent (5).

La ponction veineuse se situe généralement au niveau des veines du pli du coude qui sont de gros calibres et assurent un débit de sang suffisant. (6)
Cette zone est reconnue par sa forme en M. (Fig. 27)

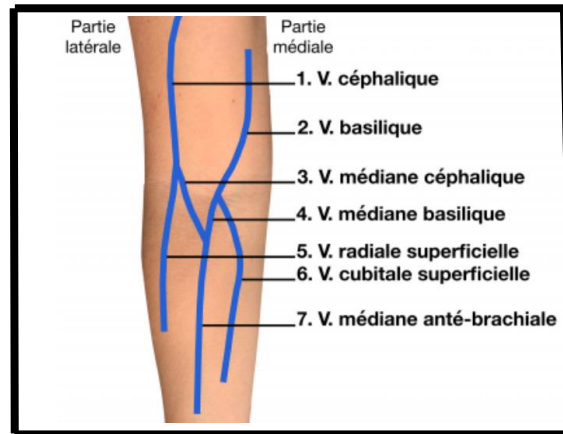


Figure 27 : Anatomie veine superficielle du pli du coude (6)

La ponction au niveau des veines de la main est déconseillée car ces vaisseaux sont de petits calibres et se collabent facilement sous l'effet du vide, propre aux tubes. Le débit y est souvent réduit, diminuant significativement la quantité et la qualité du PRF obtenu.

Le repérage des veines ne doit absolument pas passer par une analyse uniquement visuelle. Certaines veines peuvent apparaître visibles et bleutées, surtout en cas de peau fine et claire. Mais il peut s'agir en réalité de veinules ou capillaires, inadaptées à la ponction veineuse. La seule méthode valable reste la palpation, le plus souvent avec l'index en raison de sa sensibilité tactile. Cette palpation systématique, même dans les cas les plus simples où les veines sont visibles et de gros calibres, permettra de développer une sensibilité tactile afin de pouvoir identifier les veines dans les cas les plus difficiles (non visibles). (6)

La palpation de la zone de ponction permet ainsi d'apprécier :

- le volume des veines,
- leur trajet,
- leur mobilité,
- et leur profondeur.

Après nettoyage aseptique de cette zone et pose d'un garrot à distance du point de prélèvement, il convient ensuite de repérer le point de ponction. Les veines basiliques ou céphaliques sont toutes à fait appropriées étant donné leur taille. Il faut tendre la peau sans les écraser. L'introduction de l'aiguille doit se faire dans l'axe de la veine, avec une angulation d'environ 30 degrés. Une fois la veine pénétrée, l'aiguille est horizontalisée afin de suivre son trajet. (Fig. 28) Il est important de l'immobiliser avec le pansement, afin d'éviter un retrait accidentel de l'aiguille lors des manipulations des tubes et ainsi éviter les accidents d'exposition au sang (AES). (60)

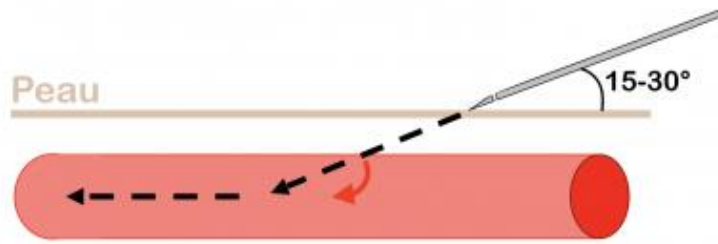


Figure 28 : Schématisation d'insertion de l'aiguille dans la veine lors de la ponction (6)

Dès lors que le tube est correctement positionné dans le barillet, le remplissage se fait par un mécanisme d'aspiration. (Fig. 29) Il doit être rapide : 10-15 s par tube au maximum. En cas de remplissage lent, le sang commence à coaguler dans le tube, ce qui épuise la quantité de fibrinogène disponible pour la constitution du caillot de fibrine. Dans ce cas, les caillots sont de taille réduite voire inexistant.

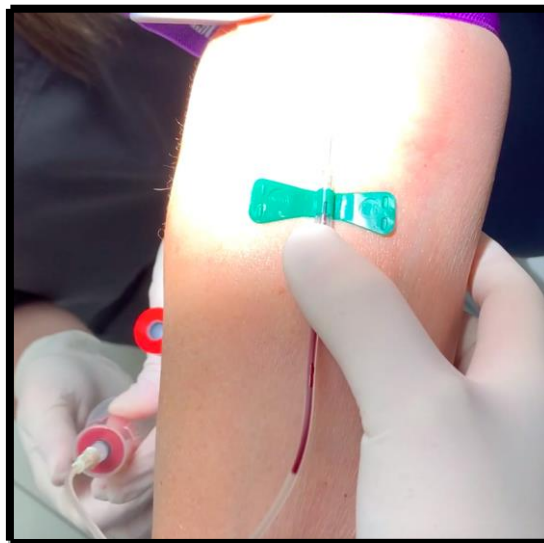


Figure 29 : Prélèvement sanguin après insertion du tube dans le barillet (Dr. J. SURMENIAN)

Lorsque le prélèvement est terminé, l'aiguille et le garrot sont retirés, le point de prélèvement comprimé à l'aide d'une compresse et les tubes sont immédiatement placés dans la centrifugeuse.

1.2 Centrifugation

La centrifugation est une technique largement utilisée pour séparer un mélange biologique au sein d'une phase liquide. Les principes de cette technique sont basés sur l'utilisation de la force centrifuge, qui est beaucoup plus élevée que la gravité. Pendant la centrifugation, différentes forces interagissent et influencent le mouvement des particules dans le liquide : la force centrifuge, la force gravitationnelle et la force de traînée des particules, à savoir les cellules. Ce processus entraîne une migration des particules en fonction de leur taille, densité et masse. (61) Il est fondamental de placer les tubes de façon symétrique dans la centrifugeuse et le plus tôt possible après le prélèvement afin d'éviter que le sang ne coagule avant que les hématies n'aient pu être séparées du sang total. (Fig. 30)

La vitesse et le temps de centrifugation varient en fonction des différents protocoles de PRF.



*Figure 30 : Positionnement symétrique des tubes dans la centrifugeuse (PROCESS®)
(Dr J. SURMENIAN)*

En 2018, MIRON et al. ont étudié les effets de l'âge, du sexe et du temps écoulé entre les prélèvements sanguins et le début de la centrifugation, sur la taille des matrices de PRF. (62)

Un total de 60 patients inclus a été divisé en 6 groupes. Les femmes et les hommes ont été séparés en 3 groupes d'intervalle d'âge : 21–40, 41–60 et 61–80 ans. Pour chaque patient, cinq membranes PRF ont été fabriquées à partir de tubes de 10 mL après centrifugation avec un délai de 0, 30, 60, 90 et 120 s. Au total, 300 matrices de PRF ont été produites dans cette étude.

Les auteurs ont pu constater que plus le délai s'allonge entre le prélèvement et le début de la centrifugation, plus la taille des matrices de PRF diminue. 90 secondes après le prélèvement sanguin, une réduction significative de 13% est observée. Après 120 s, la réduction significative est de 23%. (Fig. 31)

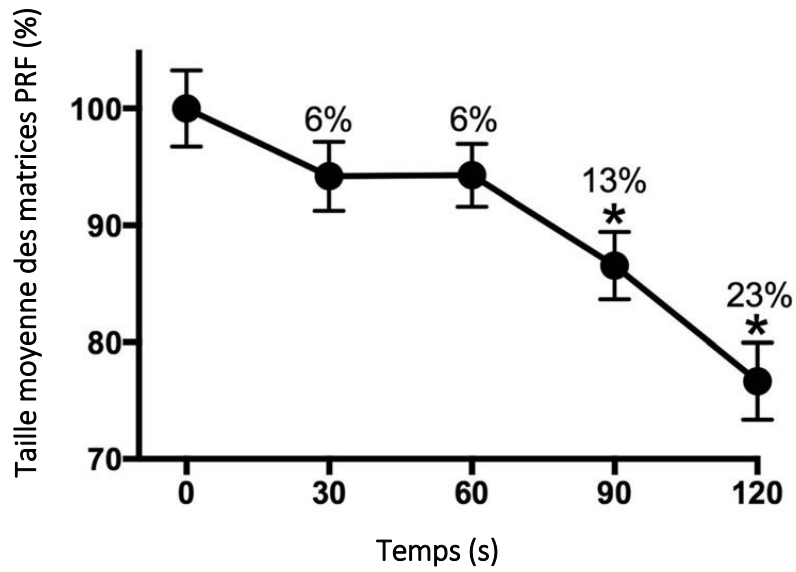


Figure 31 : Taille moyenne des matrices PRF après un délai de 0, 30, 60, 90 et 120s avant centrifugation (62)

De plus, les matrices de PRF provenant des femmes étaient en moyenne 17% plus larges que celles les hommes. (Fig. 32)

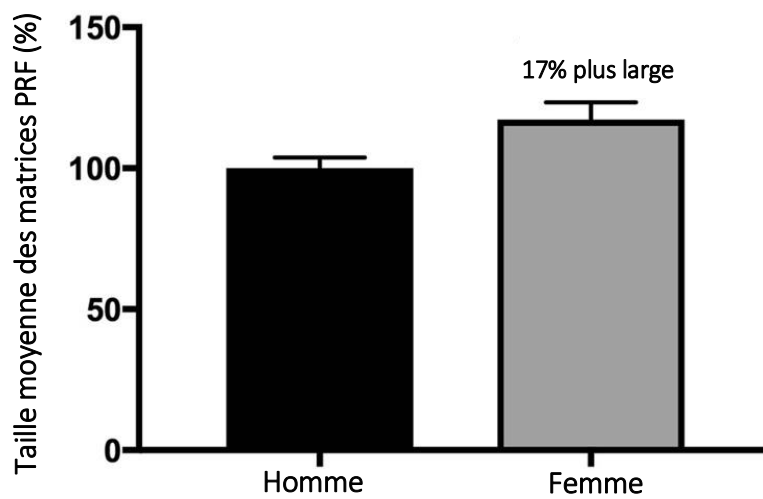


Figure 32 : Taille moyenne des matrices PRF des hommes et des femmes (62)

Enfin, la taille des matrices PRF étaient plus importantes pour les patients âgés de 61 à 80 ans, suivis de ceux âgés de 41 à 60 ans et de 21 à 40 ans. (Fig. 33)

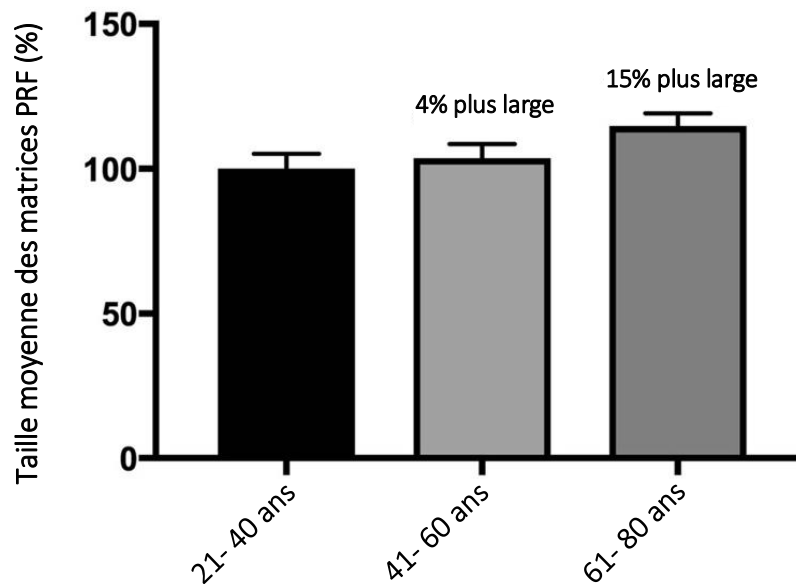


Figure 33 : Taille moyenne des matrices PRF entre les différents groupes d'âge (62)

Les résultats de cette étude démontrent qu'en moyenne, un clinicien dispose d'environ 60 à 90s entre le prélèvement sanguin et le début du cycle de centrifugation pour produire des matrices de PRF de taille standard. Passé ce délai, une réduction significative de leur taille est observée. Par ailleurs, il faut prendre en compte l'âge et le sexe des patients. Les femmes et les patients âgés produisent des matrices plus larges, probablement en raison de la diminution du nombre de globules rouges dérivés de leur sang périphérique.

Les protocoles de centrifugation doivent donc être adaptés aux caractéristiques du patient.

En 2017, une étude de GHANAATI et al. avait pour but d'analyser systématiquement l'influence de la Force de Centrifugation Relative (RCF) sur les leucocytes, les plaquettes et la libération des facteurs de croissance dans les matrices de PRF. Un comptage cellulaire automatisé par ordinateur a été effectué pour déterminer le nombre total de ces éléments. (63)

En utilisant systématiquement le sang périphérique de six volontaires sains, la RCF a été réduite de quatre fois pour chacun des trois protocoles expérimentaux dans le spectre (710-44 G), tout en maintenant un temps de centrifugation constant. La cytométrie de flux a été appliquée pour déterminer le nombre de plaquettes et de leucocytes. La concentration des facteurs de croissance a été quantifiée à 1h et 24 h après la coagulation.

	RCF (G)	Temps (min)
I	710	8
II	177	8
III	44	8

Tableau 2 : Protocoles expérimentaux en fonction du RCF et du temps

La réduction de la RCF conformément au protocole II (177 G) a conduit à un nombre significativement plus élevé de plaquettes et de leucocytes par rapport au protocole I (710 G). Le protocole III (44 G) a montré une augmentation très significative du nombre de leucocytes et de plaquettes par rapport aux protocoles I et II. (Fig. 34)

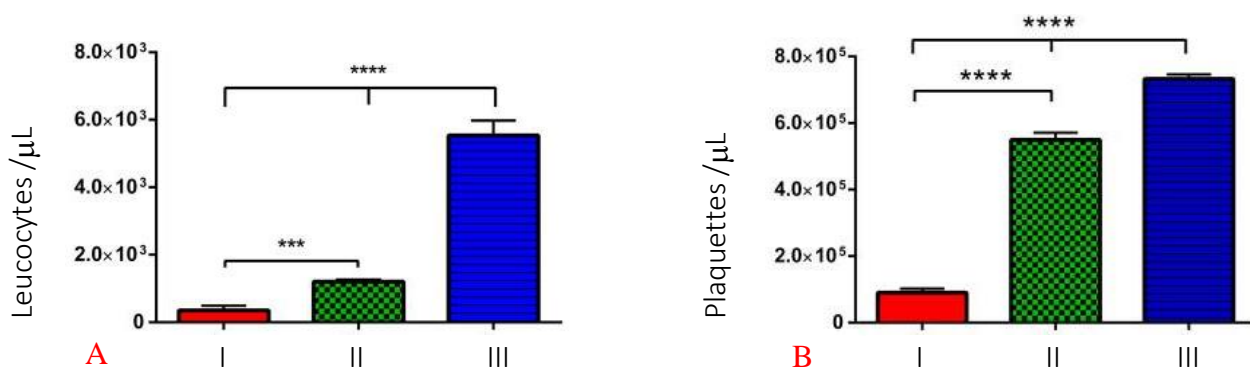


Figure 34 : Nombre de leucocytes (A) et nombre de plaquettes (B) dans les différentes matrices expérimentales à base de PRF, en fonction des différents protocoles (63)

La concentration en facteurs de croissance (VEGF et TGF- β 1) a également été mesurée à 1h et 24h après coagulation par le test ELISA. La réduction de la RCF appliquée à la centrifugation a augmenté la quantité des facteurs de croissances. La concentration des VEGF et TGF- β 1 était significativement plus élevée dans le protocole III par rapport aux protocoles I et II. (Fig. 35)

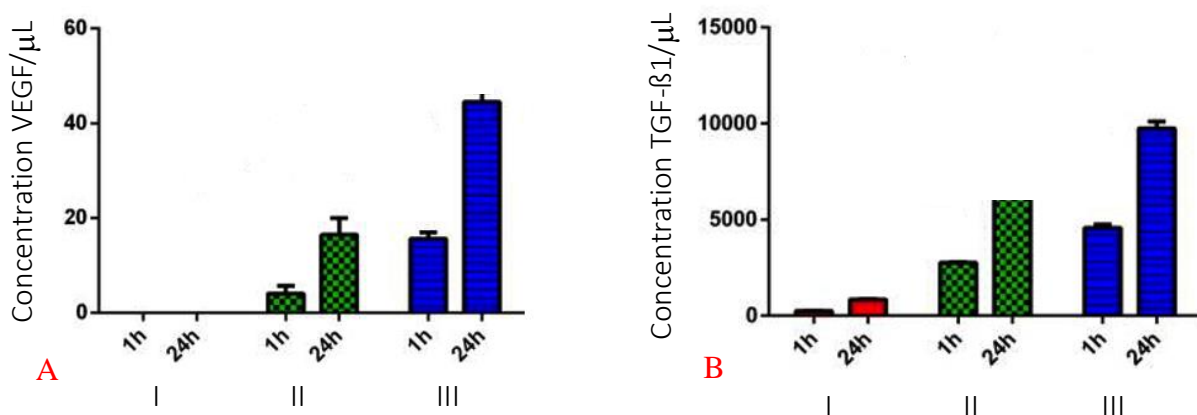


Figure 35 : Concentration de VEGF (A) et TGF- β 1 (B) à 1h et 24h post-coagulation en fonction du RCF (63)

Ainsi, les données médicales actuelles ont démontré que la réduction de la RCF d'une plage élevée vers un spectre faible au sein de matrices de PRF entraîne une augmentation significative du nombre de leucocytes et de plaquettes, ainsi que la concentration en facteur de croissance (VEGF et TGF- β 1).

Sur la base de ces résultats, nous pouvons postuler que le concept de centrifugation à basse vitesse (Low-Speed Centrifugation Concept) enrichit sélectivement en cellules et facteurs de croissance les matrices de PRF (notamment le I-PRF) au moyen d'une seule modification des paramètres de centrifugation dans le cadre de la routine clinique.

1.3 Répartition cellulaire

En l'absence d'anticoagulants, l'activation plaquettaire et la polymérisation de la fibrine sont déclenchées immédiatement. (25)

Par conséquent, trois phases bien distinctes se forment dans le tube de prélèvement après centrifugation : (Fig. 36) (3)

- la couche de base contenant les globules rouges,
- le caillot de fibrine au milieu (PRF),
- la couche supérieure du plasma acellulaire (surnageant).

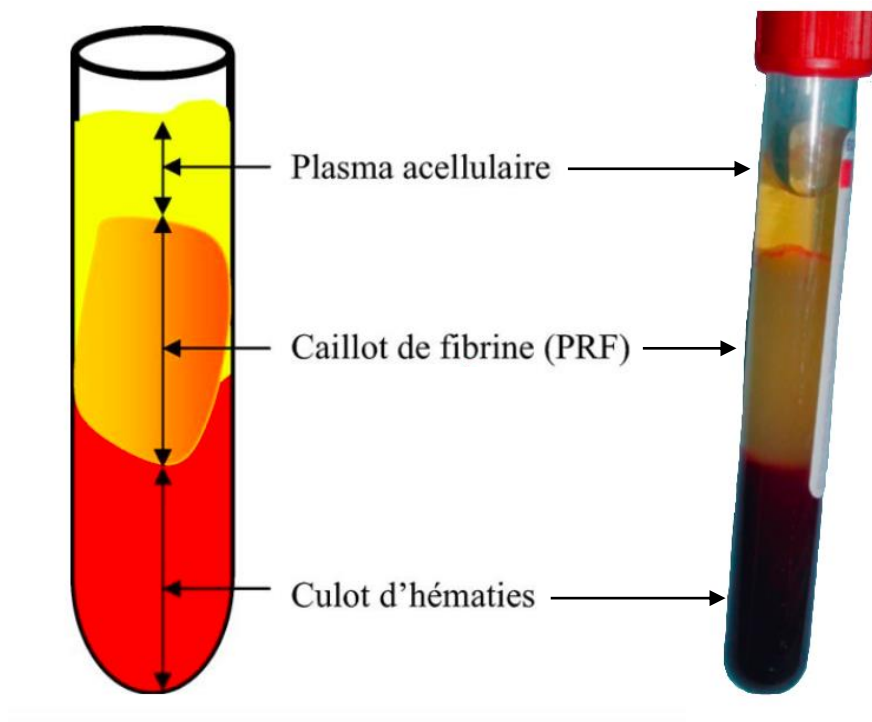
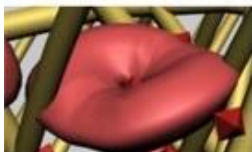
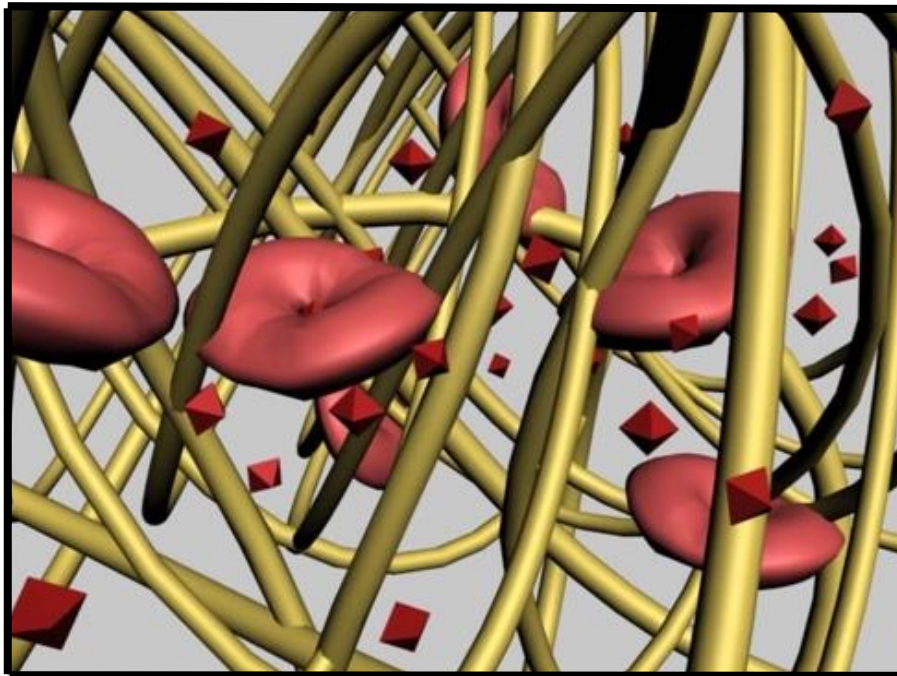


Figure 36 : Répartition cellulaire au sein du tube après centrifugation (3)

L'exsudat sérique acellulaire exprimé par le caillot est riche en protéines telles que la vitronectine et la fibronectine. Cet exsudat peut être utilisé pour hydrater les matériaux de substitution osseuse, rincer le site chirurgical ou encore stocker une greffe autologue (sticky-bone). (64)

Après coagulation, le fibrinogène est dans un premier temps concentré dans la partie haute du tube, avant que la thrombine circulante ne fasse son effet et ne le transforme en fibrine. On obtient alors un caillot de fibrine en plein cœur de la masse de plasma acellulaire. (65)

Les plaquettes activées sont quant à elles piégées dans la trame de fibrine et se dégradent en son sein, libérant ainsi dans le milieu une importante quantité de cytokines qui restent fixées dans les polymères de fibrine. (Fig. 37) (3)



Plaquettes piégées dans le réseau de fibrine



Cytokines piégées dans le réseau de fibrine

Figure 37 : Modélisation d'un réseau de fibrine issu de la polymérisation d'une matrice PRF, piégeant plaquettes et cytokines. (3)

En 2010, des études hématologiques menées par DEL CORSO et al. ont démontré qu'il ne subsistait aucune plaquette ni dans le surnageant acellulaire, ni dans le culot d'hématies. Des analyses histologiques ont permis de déterminer le positionnement de ces plaquettes au sein des différentes strates du tube : elles s'accumulent dans la partie basse du caillot de fibrine, principalement à la jonction entre la portion contaminée par les hématies (thrombus rouge) et le caillot de fibrine PRF à proprement parlé. (1)

La partie inférieure du gel de fibrine PRF est occupée par des rainures blanchâtres qui apparaissent comme des agrégats de fragments cellulaires : il s'agit en fait des plaquettes qui s'accumulent et constituent un « buffy-coat ». (Fig. 38)

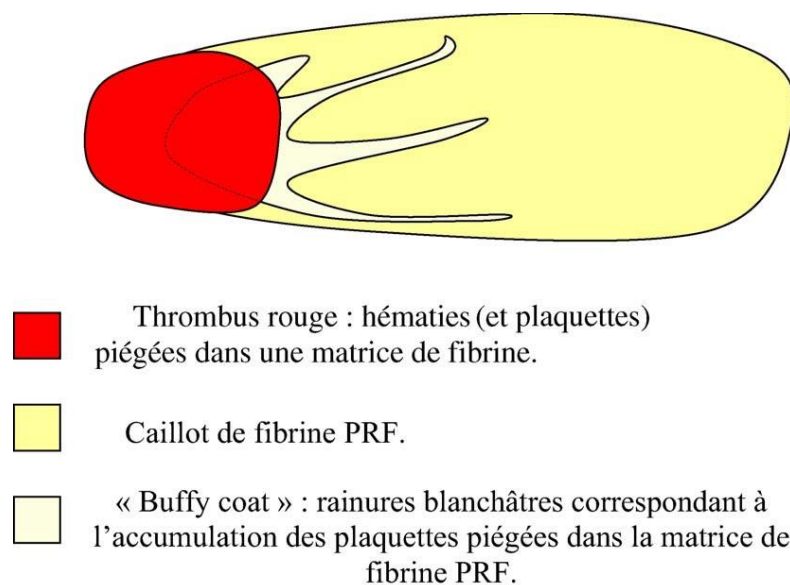


Figure 38 : Modélisation de l'accumulation des plaquettes piégée dans la matrice de PRF (3)

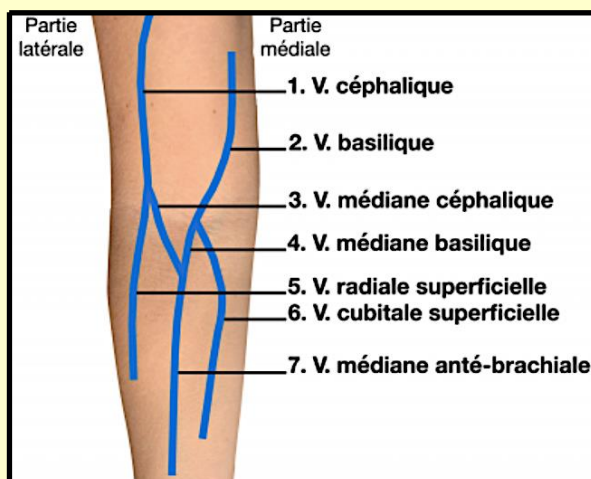
1.4 Fiches pédagogiques

PRÉLÈVEMENT SANGUIN

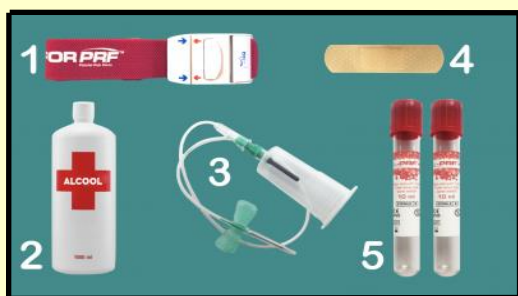
Avant tout prélèvement une anamnèse médicale complète doit être réalisée. L'obtention du consentement éclairé est un prérequis médicalement obligatoire.

La ponction veineuse se situe généralement au niveau des veines du pli du coude qui sont de gros calibres et assurent un débit de sang suffisant.

Cette zone est reconnue par sa forme en M.



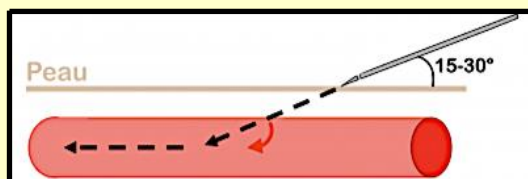
Le repérage des veines doit passer par une analyse visuelle et tactile. La palpation permet d'apprécier le volumes des veines, leur trajet, leur mobilité et leur profondeur.



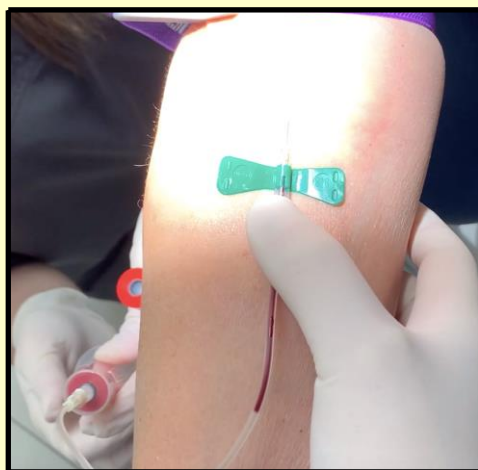
- Matériel :**
- Garrot (1)
 - Alcool à 70° ou 90° (2)
 - Système de ponction + barillet (3)
 - Pansement adhésif (4)
 - Tubes de prélèvement (5)

- Protocole :**
- Repérage du site de ponction,
 - Nettoyage aseptique avec une compresse imbibée d'alcool,
 - Pose du garrot,
 - Peau tendue, insertion du système de ponction stérile,
 - Connection des tubes à l'adaptateur.

L'introduction de l'aiguille doit se faire dans l'axe de la veine, avec une angulation d'environ 30°. Une fois la veine pénétrée, l'aiguille est alors horizontalisée afin de suivre son trajet.



Dès lors que le tube est correctement positionné dans le barillet, le remplissage se fait par mécanisme d'aspiration. Ce remplissage doit être rapide : 10 à 15 secondes par tubes.



Lorsque le prélèvement est terminé, l'aiguille et le garrot sont retirés, le point de prélèvement comprimé à l'aide d'une compresse et les tubes sont immédiatement placés dans la centrifugeuse.

CENTRIFUGATION

La centrifugation est une technique permettant de séparer un mélange biologique au sein d'une phase liquide. Pendant la centrifugation, différentes forces interagissent et influencent le mouvement des particules dans le liquide : la force centrifuge, la force gravitationnelle et la force de traînée des particules, à savoir les cellules. Ce processus entraîne une migration des particules en fonction de leur taille, densité et masse.

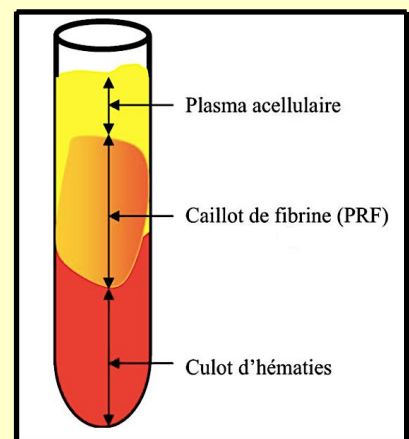
Il est fondamental de placer les tubes de façon symétrique dans la centrifugeuse et le plus tôt possible (60 à 90 sec après le prélèvement).



La vitesse et le temps de centrifugation varient en fonction des différents protocoles de PRF.

À la fin du cycle, trois phases distinctes se forment dans le tube :

- la couche de base contenant les globules rouges,
- le caillot de fibrine au milieu (PRF),
- la couche supérieure du plasma acellulaire (surnageant).



2. L-PRF

2.1 Définitions

Décrit pour la première fois à Nice en 2001 par *CHOUKROUN* et al., le protocole de réalisation de matrices de Fibrine Riche en Plaquettes et Leucocytes (L-PRF) ne nécessite ni anticoagulant, ni thrombine bovine (ou tout autre agent gélifiant). Il ne s'agit que de sang centrifugé. Les matrices L-PRF doivent être réalisées juste avant leur application clinique. (4)

2.2 Protocoles

L'examen clinique, l'anamnèse et l'obtention d'un consentement éclairé sont indispensables avant tout actes invasifs.

Matériels :

- Outils de prélèvement sanguin,
- Tube à essai de 10mL,
- Centrifugeuse de table.

Après prélèvement d'un échantillon de sang du patient, les tubes sont immédiatement placés dans la centrifugeuse. Le L-PRF est obtenue après une centrifugation à 2700 tours par minute pendant 12 minutes. (66) Les tubes sont ensuite immédiatement placés verticalement dans un porte-tubes. (Fig. 39)



Figure 39 : Tubes de PRF disposés dans un porte-tubes directement après centrifugation
(Dr J. SURMENIAN)

Prélèvement du concentré :

La partie médiane du tube contenant le caillot de fibrine est retirée à l'aide d'une pince et éliminée avec une paire de ciseaux de la partie inférieure contenant les globules rouges. (Fig. 40)



*Figure 40 : Prélèvement du caillot de fibrine (PRF)
(Dr J. SURMENIAN)*

Les matrices sont ensuite étendues sur une surface métallique perforée (Fig. 41) et doucement comprimées par gravité à l'aide d'un couvercle métallique pendant une dizaine de minutes. Cela permet d'obtenir des matrices de L-PRF uniformes de 1mm d'épaisseur et d'éliminer entièrement l'exsudat sérique acellulaire. (13)

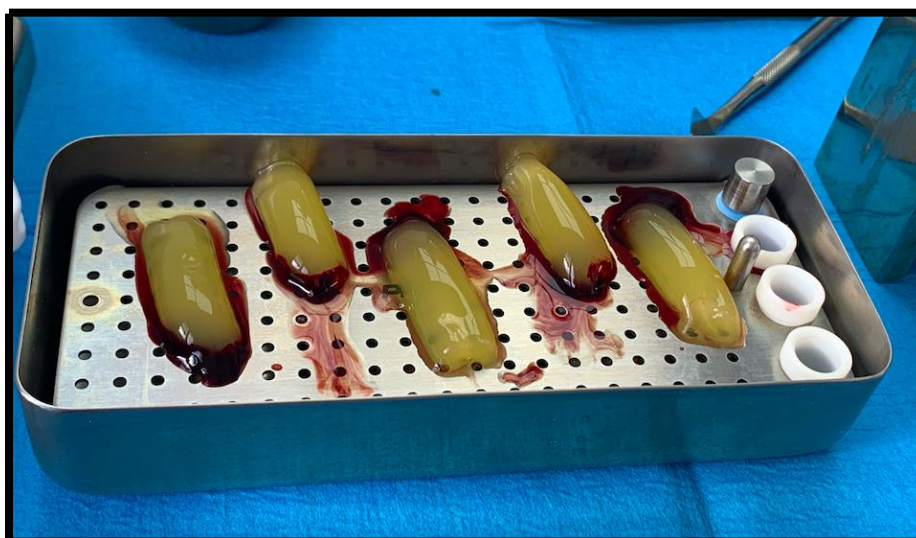


Figure 41 : Disposition des matrices PRF dans la boîte de compression (Dr J. SURMENIAN)

2.3 Indications

Par sa rapidité d'exécution et son faible coût, le L-PRF couvre un large éventail d'applications :

(8)

- Sinus-Lift,
- protection et stabilisation des matériaux de greffes osseuses allogénique,
- cicatrisation des alvéoles après avulsion dentaire,
- recouvrement radiculaire des récessions gingivales,
- procédures régénératives dans le traitement d'une lésion intra-osseuse à 3 parois,
- traitement des lésions endo-parodontales combinées,
- traitement d'un défaut de furcation,
- réparation des lésions péri-radiculaires,
- cicatrisation des plaies palatines lors de prélèvement de greffon muqueux,
- recouvrement des implants avant sutures,
- comblement d'une cavité kystique.

2.4 Fiche pédagogique

FIBRINE RICHE EN PLAQUETTES ET LEUCOCYTES : L-PRF

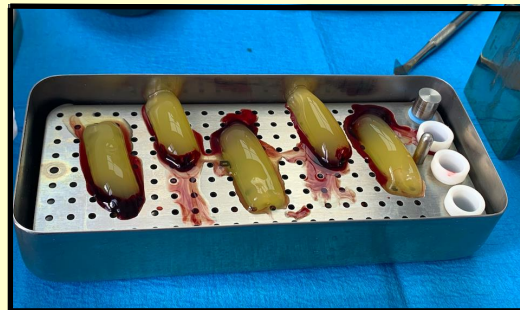
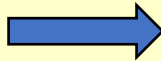
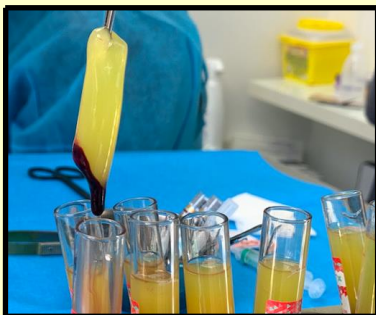
La production de matrice de **L-PRF** ne nécessite ni anticoagulant, ni thrombine bovine (ou tout autre agent gélifiant). Elles doivent être réalisées juste avant leur application clinique.

Centrifugation des tubes : 2700 tr/min pendant 12 minutes

Les tubes sont ensuite immédiatement placés verticalement dans un porte-tubes.



Prélèvement du concentré : La partie médiane du tube contenant le caillot de fibrine est retirée à l'aide d'une précelle et éliminée à l'aide d'une paire de ciseaux de la partie inférieure contenant les globules rouges. Les matrices sont ensuite étendues sur une surface métallique perforée et doucement comprimées par gravité à l'aide d'un couvercle métallique pendant une dizaine de minutes.



Applications cliniques :

- Sinus-Lift,
- protection et stabilisation des matériaux de greffes osseuses allogénique,
- cicatrisation des alvéoles après avulsion dentaire,
- recouvrement radulaire des récessions gingivales,
- régénération dans le traitement d'une lésion intra-osseuse à 3 parois,
- traitement des lésions endo-parodontales combinées,
- traitement d'un défaut de furcation,
- réparation des lésions péri-radulaires,
- cicatrisation des plaies palatines lors de prélèvement de greffon muqueux,
- recouvrement des implants avant sutures,
- comblement d'une cavité kystique.

3. A-PRF

3.1 Définitions

Décrit pour la première fois en 2014 à Nice par *CHOUKROUN* et al. la Fibrine Avancée Riche en Plaquettes (A-PRF) définit un nouveau concept de couple vitesse/temps de centrifugation qui empêche la perte de cellules dans la matrice de PRF. Il s'obtient à une vitesse réduite de 1300 tr/min pendant 14 min. (67)

Par réduction de la force de centrifugation relative (Low-Speed Centrifugation Concept), comme vu précédemment, le A-PRF est plus riche en globules blancs et facteurs de croissances que le PRF traditionnel (L-PRF) et présente une synthèse améliorée de la matrice de collagène avec un recrutement intensifié des cellules progénitrices. (68)

En 2016, le A-PRF+ fait son entrée dans la famille des PRF. Ce dernier protocole ne nécessite quant à lui plus que 8 minutes de centrifugation, toujours à 1300 tours par minute. (69)

L'analyse histologique d'un caillot de A-PRF+ révèle 3 évolutions majeures : (58)

- une augmentation des espaces inter-fibrillaires,
- une augmentation du nombre de cellules piégées dans la matrice,
- une répartition plus homogène des cellules dans le caillot.

Le A-PRF+ possède un buffy-coat plus étendu, conséquence directe de l'accroissement du nombre de plaquettes piégées. Désormais les 2/3 du caillot contiennent des leucocytes, majoritairement des PN.

En 2016, une étude de *KOBAYASHI* et al. compare la libération des facteurs de croissance au sein du L-PRF et du A-PRF+. Il quantifie, grâce au test ELISA, les concentrations de certains facteurs de croissance (*PDGFs*, *TGF-β1*, *VEGF*, *EGF*, et *IGF*) jusqu'à 10 jours après formation des matrices. Les auteurs concluent que la libération tardive des facteurs de croissance contenus dans le A-PRF+ est bien supérieure à celle relarguée par le PRF traditionnel après 10 jours d'observation (respectivement 11048 ng/mL et 9261,89 ng/mL). (68)

Le A-PRF+ pourrait donc être considéré comme un « super L-PRF » aux propriétés biologiques améliorées grâce à une sécrétion de facteurs de croissance plus importante et toujours plus tardive.

3.2 Protocoles

Les étapes préliminaires restent inchangées, à savoir l'examen clinique et l'anamnèse, ainsi que l'obtention d'un consentement éclairé sont indispensables. Le protocole de prélèvement ne varie pas, mais les tubes de prélèvement sont désormais spécifiques à l'obtention du A-PRF+ : tubes lisses à base de verre de 10 mL, disponibles dans des emballages stériles. (Fig. 42)

Les tubes classiques utilisés pour les analyses biologiques ne sont plus réglementaires. Ils sont soumis, depuis 2013, aux normes CEE 93/42/CEE. Ces tubes doivent être spécifiquement destinés à la réalisation du PRF et leur utilisation fait également partie des conditions de couverture par les assurances professionnelles. L'utilisation de tubes non homologués peut être reproché par ses dernières en cas de litiges. (7)



Figure 42 : Tubes spécifiques au A-PRF+

Les caractéristiques de centrifugation sont en revanche modifiées. La centrifugation doit s'effectuer pendant 8 minutes à 1300tr/min. (67)

3.3 Indications

Les indications cliniques sont identiques à celles du PRF traditionnel (L-PRF).

3.4 Fiche pédagogique

FIBRINE AVANCÉE RICHE EN PLAQUETTES + : A-PRF+

Le **A-PRF+** est aujourd'hui une évolution du PRF traditionnel (L-PRF).

L'analyse histologique d'un caillot de A-PRF+ révèle 3 évolutions majeures par rapport au L-PRF :

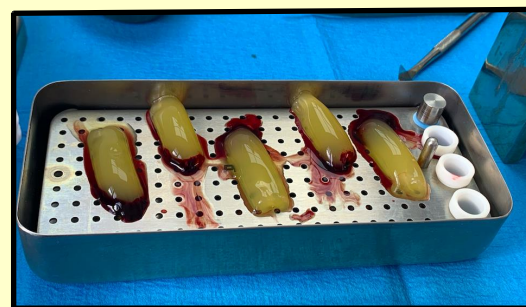
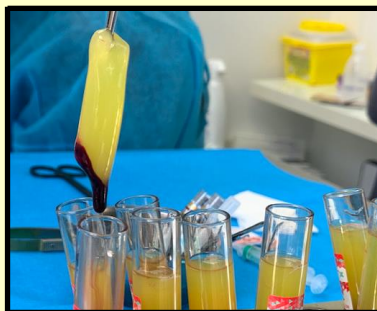
- une augmentation des espaces inter-fibrillaires,
- une augmentation du nombre de cellules piégées dans la matrice,
- une répartition plus homogène des cellules dans le caillot.

Le protocole de prélèvement ne varie pas, mais les tubes sont désormais spécifiques à l'obtention du **A-PRF+** : tubes lisses à base de verre de 10 mL, disponibles dans des emballages stériles.



Centrifugation des tubes : 1300 tr/min pendant 8 minutes

Prélèvement du concentré : La partie médiane du tube contenant le caillot de fibrine est retirée à l'aide d'une précelle et éliminée avec une paire de ciseaux de la partie inférieure contenant les globules rouges. Les matrices sont ensuite étendues sur une surface métallique perforée et doucement comprimées par gravité à l'aide d'un couvercle métallique pendant une dizaine de minutes.



Applications cliniques : • Sinus-Lift,

- protection et stabilisation des matériaux de greffes osseuses allogénique,
- cicatrisation des alvéoles après avulsion dentaire,
- recouvrement radulaire des récessions gingivales,
- régénération dans le traitement d'une lésion intra-osseuse à 3 parois,
- traitement des lésions endo-parodontales combinées,
- traitement d'un défaut de furcation,
- réparation des lésions péri-radulaires,
- cicatrisation des plaies palatines lors de prélèvement de greffon muqueux,
- recouvrement des implants avant sutures,
- comblement d'une cavité kystique.

4. I-PRF

4.1 Définitions

Grâce à l'élaboration d'un nouveau protocole en 2017, il est depuis possible d'obtenir en fin de centrifugation un PRF injectable. La Fibrine Injectable Riche en Plaquettes (I-PRF) a été mise au point afin d'agir comme agent régénérateur pouvant être administré sous forme liquide. (63)

L'une de ses caractéristiques majeures, outre le fait d'être sous forme liquide, est de coaguler après injection. Pour ce faire, le sang est prélevé dans des tubes en plastique de 9 mL ne contenant pas, contrairement au protocole précédent, de phase minérale. (Fig. 43)

Cette absence de poudre de verre résiduelle sur les parois du tube inhibe l'activation massive des plaquettes lors de la centrifugation. Cette centrifugation se fait, par réduction du RCP, à basse vitesse (700 tr/min pendant 4 min). (70)



Figure 43 : Tube de I-PRF

En 2017, l'étude de *MIRON* et al. consistait à comparer l'I-PRF au L-PRF pour la libération totale de facteurs de croissance ainsi que sur la biocompatibilité et l'activité des cellules fibroblastiques gingivales humaines. (71)

Des prélèvements sanguins ont été réalisés avec le consentement éclairé de 6 donateurs volontaires (12 échantillons au total), puis traités pour la préparation du L-PRF et de l'I-PRF. Les échantillons collectés ont ensuite été transférés dans des boîtes de culture en plastique et plusieurs paramètres cellulaires ont été étudiés : niveaux de migration et prolifération, expression d'ARN messagers (ARNm) de facteurs de croissance (en particulier *PDGF* et *TGF- β 1* mais également du *Collagène1*).

Les résultats de cette étude ont montré qu'avec le L-PRF la libération précoce des facteurs de croissance était plus élevée, tandis qu'avec le I-PRF la libération totale de ces derniers était significativement plus importante à long terme. Bien que les deux formulations soient biocompatibles vis-à-vis des fibroblastes cultivés, le I-PRF a induit une migration significativement plus élevée de ces cellules que le L-PRF.

L'I-PRF a ainsi démontré sa capacité à libérer des concentrations plus élevées de divers facteurs de croissance sur le long terme et à induire une migration et une expression plus élevée de *PDGF*, *TGF- β 1* et de *Collagène1* par les fibroblastes.

En 2019, ZHANG et al. ont voulu vérifier si le I-PRF pouvait inhiber l'effet inflammatoire autour des plaies en observant l'action des cellules immunitaires, en particulier des macrophages et des cellules dendritiques. En effet, la réponse immunitaire aux matériaux d'implantation joue un rôle essentiel lors de l'inflammation locale précoce et sur la régénération du tissu greffé. (72) In vitro, ces auteurs ont démontré que l'I-PRF réduit le phénotype pro-inflammatoire des macrophages et des cellules dendritiques activées autour des plaies injectées d'une suspension bactérienne. L'I-PRF a supprimé, dans une certaine mesure, la réponse inflammatoire provoquée.

Par conséquent, l'addition d'I-PRF aux protocoles de chirurgie régénérative, de traumatologie ou de maladie inflammatoire peut atténuer la réponse immunitaire. Cet effet favorise ainsi la restauration et la guérison des tissus lésés, et peut être considéré comme une stratégie appropriée pour soulager la douleur des patients.

4.2 Protocole

Comme pour le L-PRF, les étapes préliminaires restent inchangées. Le protocole de prélèvement ne varie pas ; seuls les tubes en plastique ne possèdent pas de phase minérale. (71)

Les caractéristiques de centrifugation sont également modifiées. Afin d'obtenir ce PRF sous forme liquide, la centrifugation s'effectue pendant 4 minutes à 700 tr/min. (70)

Après centrifugation, seulement 2 phases distinctes sont visibles dans les tubes : (Fig. 44)

- un surnageant constituant le I-PRF (A),
- un culot d'hématies (B).

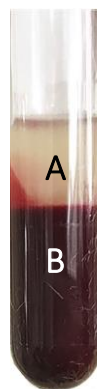


Figure 44 : Après centrifugation, le tube I-PRF présente deux phases : surnageant (A) et culot d'hématies (B) (72)

Le prélèvement du I-PRF se fait avec une seringue stérile directement dans le tube afin de pouvoir être injecté sur le site traité. (Fig. 45)

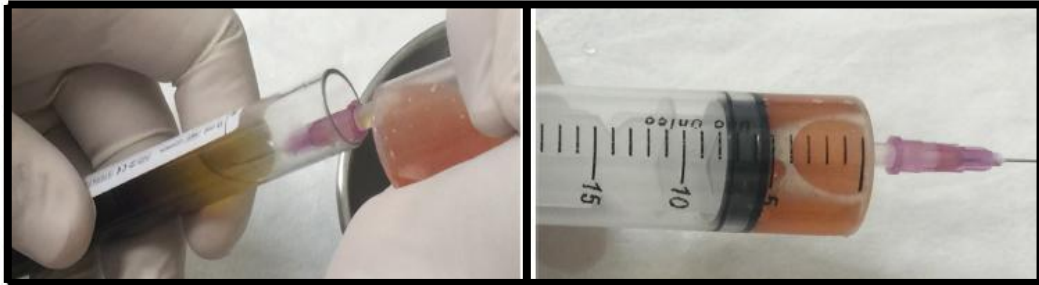


Figure 45 : Prélèvement du I-PRF à l'aide d'une seringue stérile (73)

4.3 Indications

La régénération d'une zone injectée correspond à la création d'un nouveau tissu conjonctif riche en fibroblastes, qui vont fabriquer de nouvelles fibres de collagène, et à la formation de nouveaux micro-vaisseaux qui apportent les nutriments nécessaires aux fonctions cellulaires.

L'I-PRF permet ce remodelage grâce aux facteurs de croissance plaquettaire qui, en stimulant les cellules souches mésenchymateuses, relancent les néoformations tissulaires.

Applications cliniques :

- douleurs et dysfonctionnement de l'articulation temporo-mandibulaire,
- épaissement gingival et papillaire pour les phénotypes gingivaux fins, (74)
- défaut osseux et régénération osseuse guidée en combinant I-PRF et biomatériaux de comblement. (75)

Le PRF sous forme injectable est également très largement utilisé en chirurgie orthopédique et en médecine esthétique, l'objectif de ce concentré est de : (76) (73)

- bio-régénérer la peau du visage, du cou, ou encore du dos des mains,
- traiter les ridules péribuccales,
- traiter les rides naissantes,
- améliorer les cernes débutants,
- améliorer les pertes de volume,
- lutter contre la perte des cheveux,
- bio-régénérer les cartilages, tendons et ligaments,
- réparer les lésions musculosquelettiques.

En 2019, CHOUKROUN et al. ont amélioré le protocole du PRF liquide afin de créer un « super I-PRF ». Ils ont combiné les avantages du A-PRF+ à ceux du I-PRF donnant alors naissance au dernier concentré de fibrine : le S-PRF.

Même si des études approfondies doivent encore être menées afin de valider son utilisation, le S-PRF s'obtient dans des tubes de prélèvement de 10mL sans phase minérale (Fig. 46) après une centrifugation de 1300 tr/min pendant 14 minutes. Ces derniers tubes ayant un poids supérieur aux prédécesseurs, il est important de placer dans la centrifugeuse les tubes de S-PRF de façon antagoniste si d'autres tubes (A-PRF+ ou L-PRF) sont présents. Cela permet d'équilibrer au maximum la répartition des charges évitant ainsi toute vibration pouvant altérer les caillots.

L'intérêt principal du S-PRF réside dans les ROG en créant de volumineux sticky-bone solides mais maniables. (Fig. 47)



Figure 46 : Tube de prélèvement S-PRF

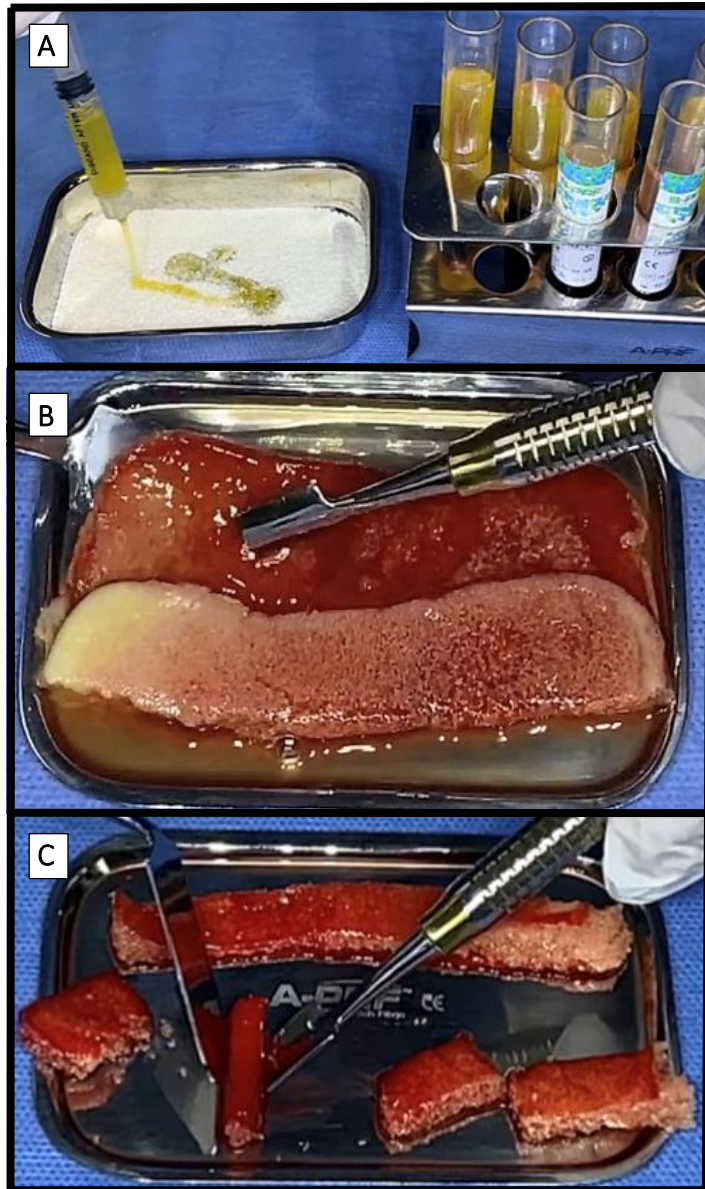


Figure 47 : Utilisation du S-PRF. Après centrifugation, le concentré est prélevé et mélangé aux particules d'allogreffe (A et B). Après coagulation, nous obtenons un sticky-bone solide et flexible (C)
(Dr E. CHOUKROUN)

4.4 Fiche pédagogique

FIBRINE INJECTABLE RICHE EN PLAQUETTES : I-PRF

Le **I-PRF** a été mise au point afin d'agir comme agent régénérateur pouvant être administré sous forme liquide. L'une de ses caractéristiques majeures est de coaguler après injection. Comme pour le L-PRF, les étapes préliminaires restent inchangées.

Le sang est prélevé dans des tubes en plastique de 9 mL ne contenant pas de phase minérale. Cette absence de poudre de verre résiduelle sur les parois du tube inhibe l'activation massive des plaquettes lors de la centrifugation.



Centrifugation des tubes : 700 tr/min pendant 4 minutes

Prélèvement du concentré : Le prélèvement du I-PRF se fait avec une seringue stérile directement dans le tube afin de pouvoir être injecté sur le site traité.



Applications cliniques :

- douleurs et dysfonctionnements de l'articulation temporo-mandibulaire,
- épaissement gingival et papillaire pour les phénotypes gingivaux fins,
- défaut osseux et régénération osseuse guidée en combinant I-PRF et biomatériaux de comblement.

En combinant les avantages du A-PRF+ à ceux du I-PRF, le protocole du PRF liquide a été amélioré afin de créer un « super I-PRF » : c'est le **S-PRF**.

Ce dernier s'obtient dans des tubes de prélèvement de 10mL sans phase minérale.

Ces tubes ayant un poids supérieur, il est important de placer dans la centrifugeuse les tubes de **S-PRF** de façon antagoniste si d'autres tubes (**A-PRF+** ou **L-PRF**) sont présents. Cela permet d'équilibrer au maximum la répartition des charges évitant ainsi toute vibration pouvant altérer les caillots.



Centrifugation : 1300 tr/min pendant 14 minutes

Applications cliniques : • Régénération osseuse guidée appelé « Sticky-Bone »

Après centrifugation, le concentré est prélevé et mélangé aux particules d'allogreffe. Après coagulation, nous obtenons un sticky-bone solide et flexible permettant de sculpter le greffon osseux et lui donner une forme compacte.



CONCLUSION

L'expérience clinique confirme que les concentrés de fibrine peuvent être considérés comme un biomatériau de guérison. Ils disposent de tous les paramètres nécessaires lui permettant d'être optimale : une matrice de fibrine polymérisée dans une structure tétra-moléculaire, l'incorporation de plaquettes, de leucocytes et de cytokines, ainsi que la présence de cellules souches mésenchymateuses.

L'utilisation du PRF a été rapidement mise au point dans les pays développés, tant en dentisterie mais également dans un large spectre de domaines médicaux et chirurgicaux nécessitant une régénération cellulaire. Cette méthode offre une option thérapeutique très intéressante, facile à utiliser, peu coûteuse et extrêmement efficace. Des dosages cohérents et des mesures reproductibles des résultats de succès sont maintenant nécessaires pour prouver définitivement son efficacité.

Ce manuscrit a pour volonté d'amener cette technique de régénération à la pratique chirurgicale quotidienne. Ainsi, dès la 4^{ème} année de formation en odontologie et l'intégration clinique au sein du centre hospitalier, les connaissances et outils à dispositions permettront aux étudiants d'inclure les concentrés de fibrines dans leur démarche de réflexion concernant guérison tissulaire et ainsi dans la pratique chirurgicale quotidienne.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dohan S, Choukroun J, Dohan A, Donsimoni JM, Gabrieleff D, Fioretti F, et al. Platelet Rich Fibrin (PRF) : un nouveau biomatériau de cicatrisation. *Implantodontie*. avr 2004;13(2):87-97.
2. Dugrillon A, Eichler H, Kern S, Kluter H. Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002;31(6):615-9.
3. Dohan S, Choukroun J, Dohan A, Donsimoni JM, Gabrieleff D, Fioretti F, et al. Platelet Rich Fibrin (PRF) : un nouveau biomatériau de cicatrisation. *Implantodontie*. avr 2004;13(2):99-108.
4. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie: le PRF. *Implantodontie*. 2001;42:55-62.
5. Code de la santé publique, L1242-1 et 1243-6
https://aida.ineris.fr/sites/default/files/gesdoc/68625/code_sante_publicue.pdf.
6. Choukroun E, Parnot M. L'abord veineux en cabinet dentaire : Aspects médico-légaux, anatomiques et pratiques. 2017;
7. « Tube PRF : l'indispensable marquage CE » *La Lettre ordinale* n°128 2015;128:27-28.
8. Khiste SV, Naik Tari R. Platelet-Rich Fibrin as a Biofuel for Tissue Regeneration. *ISRN Biomater*. 2013;2013:1-6.
9. Mosesson M, Siebenlist K, Meh D. The structure and biological features of fibrinogen and fibrin.
10. Cieslik-Bielecka A, Ehrenfest DMD, Lubkowska A, Bielecki T. MICROBICIDAL PROPERTIES OF LEUKOCYTE- AND PLATELET-RICH PLASMA/FIBRIN (L-PRP/L-PRF): NEW PERSPECTIVES. :11.
11. Bielecki T, M. Dohan Ehrenfest D, A. Everts P, Wiczowski A. The Role of Leukocytes from L-PRP/L-PRF in Wound Healing and Immune Defense: New Perspectives. *Curr Pharm Biotechnol*. 1 mai 2012;13(7):1153-62.
12. Levy O. Antimicrobial proteins and peptides of blood: templates for novel antimicrobial agents.
13. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. mars 2006;101(3):e56-60.
14. Lanir N, Ciano P, Van de Water L, McDonagh J, Dvorak A, Dvorak H. Macrophage migration in fibrin gel matrices. II. Effects of clotting factor XIII, fibronectin, and glycosaminoglycan content on cell migration. *avv* 1988;104(7):2340-9.
15. Arora R, Shukla S. Injectable-platelet-rich fibrin-smart blood with stem cells for the treatment of alopecia: A report of three patients. *Int J Trichology*. 2019;11(3):128.
16. Venet F, Chung C, Monneret G, Huang X, Horner B, Garber M, et al. Regulatory T cell populations in sepsis and trauma. *J Leukoc Biol*. (83 (3)):525-35.
17. Tarte K, Gaillard J, Lataillade J. Société française de greffe de moelle et thérapie cellulaire. Clinical-grade production of human mesenchymal stromal cells: occurrence of aneuploidy without transformation. 115. 2010;1549-53.
18. Kawano Y, Kobune M, Yamaguchi M. Ex vivo expansion of human umbilical cord hematopoietic progenitor cells using a coculture system with human telomerase catalytic subunit (hTERT)-transfected human stromal cells. 101. 2003;532-40.

19. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. mars 2006;101(3):e51-5.
20. Kamimura D, Ishihara K, Hirano T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2003;149:1-38.
21. Giannobile W. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*. juill 1996;19:23-37.
22. Rosenkranz S, Kazlauskas A. Evidence for distinct signaling properties and biological responses induced by the PDGF receptor alpha and beta subtypes. *Growth Factors*. 1999;16(3):201-16.
23. Heldin C. Simultaneous induction of stimulatory and inhibitory signals by PDGF. *FEBS Lett*. juin 1997;23(410):17-21.
24. Winkler R, Pasleau F, Boussif N, Hodzic D. The IGF system: summary and recent data. *Rev Med Liege*. juill 2000;55(7):25-39.
25. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. mars 2009;27(3):158-67.
26. Cieslik-Bielecka A, Choukroun J, Odin G, M. Dohan Ehrenfest D. L-PRP/L-PRF in Esthetic Plastic Surgery, Regenerative Medicine of the Skin and Chronic Wounds. *Curr Pharm Biotechnol*. 1 mai 2012;13(7):1266-77.
27. Kalb M, Potura L, Scharbert G, Kozek-Langenecker S. The effect of ex vivo anticoagulants on whole blood platelet aggregation. *févr 2009;20(1):7-11*.
28. Shin J, Ji S, Choi Y. Ability of oral bacteria to induce tissue-destructive molecules from human neutrophils. *mai 2008;14(4):327-324*.
29. Physiologie de l'hémostase. Available at: <http://documentation.ledamed.org/IMG/html/doc-10934.html>.
30. PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE - Available at: <http://slideplayer.fr/slide/495198/>.
31. Feng X, Clark R, Galanakis D, Tonnesen M. Fibrin and collagen differentially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: stabilization of α v/ β 3 mRNA by fibrin1. 1999;(113):913-9.
32. Gassling V, Açyl Y, Springer I, Hubert N, Wiltfang J. Platelet-rich Plasma and Platelet-rich fibrin in human cell culture. 2009;1(108):48-55.
33. Gray A, Bishop J, Reeves J, Laurent G. A alpha and B beta chains of fibrinogen stimulate proliferation of human fibroblasts. 1993;Pat 2(104):409-513.
34. Woolf A, Pflieger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. nov 2003;9(81):646-56.
35. Milner D, Cameron J. Muscle repair and regeneration: stem cells, scaffolds, and the contributions of skeletal muscle to amphibian limb regeneration. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;367:133-59.
36. Grecu AF, Reclaru L, Ardelean LC, Nica O, Ciucă EM, Ciurea ME. Platelet-Rich Fibrin and Its Emerging Therapeutic Benefits for Musculoskeletal Injury Treatment. *Medicina (Mex)*. 15 mai 2019;55(5):141.
37. Alviti F, Gurzi M, Santilli V, Paoloni M, Padua R, Bernetti A, et al. Achilles Tendon Open Surgical Treatment With Platelet-Rich Fibrin Matrix Augmentation: Biomechanical Evaluation. *J Foot Ankle Surg*. 56(3):581-5.

38. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* mai 2006;34(11):1774-8.
39. Del Frari B, Schoeller T, Weschselberger G. Reconstruction of large head and neck deformities: experience with free gracilis muscle and myocutaneous flaps. *Microsurgery.* 30(3):192-8.
40. Man D, Plosker H, Winland-Brown J. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107(1):229-37.
41. Werdin F, Tennenhaus M, Schaller H, Rennekampff H. Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds. *Eplasty.* juin 2009;4(9).
42. Pinto NR, Ubilla M, Zamora Y, Del Rio V, Dohan Ehrenfest DM, Quirynen M. Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets.* 4 juill 2018;29(5):468-75.
43. Cieslik-Bielecka A. Estimation of an influence the autogenous growth factors on postoperative wound healing processes in animals and patients with double mandibular fracture, and patients with chronic wounds. *Habilit Work Med Univ Sil.* 2010;6:1-164.
44. Crisci A, Marotta G, Licito A, Serra E, Benincasa G, Crisci M. Use of Leukocyte Platelet (L-PRF) Rich Fibrin in Diabetic Foot Ulcer with Osteomyelitis (Three Clinical Cases Report). *Diseases.* 24 avr 2018;6(2):30.
45. Lew D, Waldvogel F. Osteomyelitis. *Lancet.* 2004;(927):369-79.
46. Ozer K, Colak O. Leucocyte- and platelet-rich fibrin as a rescue therapy for small-to-medium-sized complex wounds of the lower extremities. *Burns Trauma [Internet].* déc 2019 [cité 5 oct 2019];7(1). Disponible sur: <https://burnstrauma.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41038-019-0149-0>
47. Jones B, Grover R. Early postoperative efficacy of fibrin glue in face lifts: a prospective randomized trial. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(1):433-4.
48. Bullocks JM, Echo A, Guerra G, Stal S, Yuksel E. A Novel Autologous Scaffold for Diced-cartilage Grafts in Dorsal Augmentation Rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg.* août 2011;35(4):569-79.
49. Gode S, Ozturk A, Berber V, Kismali E. Effect of Injectable Platelet-Rich Fibrin on Diced Cartilage's Viability in Rhinoplasty. *Facial Plast Surg.* août 2019;35(04):393-6.
50. Arora R, Shukla S. Injectable-platelet-rich fibrin-smart blood with stem cells for the treatment of alopecia: A report of three patients. *Int J Trichology.* 2019;11(3):128.
51. Geurs N, Wang I, Shulman L, Jeffcoat M. Retrospective radiographic analysis of sinus graft and implant placement procedures from the Academy of Osseointegration Consensus Conference on Sinus Grafts. *Int J Oral Maxillofac Surg.* oct 2001;5(21):517-23.
52. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* mars 2006;101(3):299-303.
53. <https://www.jeromeweinman.com/medecine-regenerative-rejuvenative-old/prf-plasma-rich-fibrine/>.
54. Baker P. Gingival Recession - Causes and Management. *Prim Dent J.* janv 2020;8(4):40-7.
55. Bernimoulin J. Recherches cliniques relatives aux récessions gingivales dans la parodontolyse. *Chirurgie Dent.* 1974;84:60-9.

56. Aroca S, Barbieri A, Clementini M, Renouard F, De Sanctis M. Treatment of class III multiple gingival recessions: Prognostic factors for achieving a complete root coverage. *J Clin Periodontol.* juill 2018;45(7):861-8.
57. Pispero A, Bancora I, Khalil A, Scarnò D, Varoni EM. Use of Platelet Rich Fibrin (PRF)-Based Autologous Membranes for Tooth Extraction in Patients under Bisphosphonate Therapy: A Case Report. *Biomedicines.* 10 nov 2019;7(4):89.
58. Ministère de la Santé et des Solidarités. DIRECTION GENERALE DE LA SANTE. [Online].; 2006. Available from: HYPERLINK
« [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_de_prevention_des_infections_liees_aux_soins_en_chiru%20rgie_dentaire_et_en_stomatologie.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_de_prevention_des_infections_liees_aux_soins_en_chirurgie_dentaire_et_en_stomatologie.pdf) »
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_de_prevention_des_infections_liees_aux_soins_e n_chiru rgie_dentaire_et_en_stomatologie.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_de_prevention_des_infections_liees_aux_soins_en_chirurgie_dentaire_et_en_stomatologie.pdf) .
59. Salah abdessemed. Les prélèvements de sang. Available at:
<https://pt.slideshare.net/salahabdessemed1/les-prlvementsdesang/5?smtNoRedir=1>.
60. Guide de prise en charge des Accidents d'Exposition au Sang et Accidents d'Exposition au risque Viral- Corevih Haute Normandie- Février 2015 - <https://vihcliv.fr> n.
61. Keith Wilson J. Principles and techniques of biochemistry and molecular biology. Camb Univ Press. 2010;
62. Miron RJ, Dham A, Dham U, Zhang Y, Pikos MA, Sculean A. The effect of age, gender, and time between blood draw and start of centrifugation on the size outcomes of platelet-rich fibrin (PRF) membranes. *Clin Oral Investig.* mai 2019;23(5):2179-85.
63. Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *Eur J Trauma Emerg Surg.* févr 2018;44(1):87-95.
64. Dohan D, Choukroun J, Diss A. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo.* mars 2006;101(3):45-50.
65. Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D, Del Corso M. Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu. *J Implant Adv Clin Dent.* 2009;1(6):21-32.
66. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* mars 2006;101(3):299-303.
67. Ghanaati S, Booms P, Orłowska A, Kubersch A, Lorenz A, Choukroun J. Advanced platelet-rich fibrin: A new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implant.* 2014;40:679-89.
68. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Swada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig.* 2016;20:2353-60.
69. Mamajiwala A, Sethi K, Raut C, Karde P, Mangle N. Impact of different platelet-rich fibrin (PRF) procurement methods on the platelet count, antimicrobial efficacy, and fibrin network pattern in different age groups: an in vitro study. *Clin Oral Investig.* juill 2019;
70. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig.* nov 2017;21(8):2619-27.

71. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Ghanaati S, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig.* nov 2017;21(8):2619-27.
72. Zhang J, Yin C, Zhao Q, Zhao Z, Wang J, Miron RJ, et al. Anti-inflammation effects of injectable platelet-rich fibrin via macrophages and dendritic cells. *J Biomed Mater Res A.* janv 2020;108(1):61-8.
73. Mourao C, Valiense H, Melo E, Mourao N, Maia M. Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Col Bras Cir.*
74. Ozsagir Z, Saglam E, Sen Yilmaz B, Choukroun J, Tunali M. Injectable platelet-rich fibrin and microneedling for gingival augmentation in thin periodontal phenotype: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* avr 2020;47(4):489-99.
75. Chenchev I, Ivanova V, Neychev D, Cholakova R. Application of Platelet-Rich Fibrin and Injectable Platelet-Rich Fibrin in Combination of Bone Substitute Material for Alveolar Ridge Augmentation - a Case Report. *Folia Med Plovdiv.* sept 2017;59(3):362-6.
76. I-PRF - INJECTIONS PLASMA RICHE EN FIBRINE : LE PRP FAIT PEAU NEUVE. Disponible sur: <https://www.pavillonesthetic26.com/medecine-esthetique/plasma-riche-en-fibrine.html>

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - <i>Molécule de fibrinogène</i>	9
Figure 2 - <i>Modélisation d'une jonction branchée tri-moléculaire</i>	10
Figure 3 - <i>Modélisation d'une jonction condensée tétra-moléculaires</i>	10
Figure 4 - <i>Image au microscope de granules cytoplasmiques d'un PN</i>	12
Figure 5 - <i>Évolution du nombre de cellules au site de la plaie après une blessure</i>	18
Figure 6 - <i>Modélisation de la vasoconstriction réflexe du vaisseau sanguin en réponse à une brèche</i>	19
Figure 7 - <i>Modélisation de l'activation et de l'agrégation plaquettaire</i>	20
Figure 8 - <i>Modélisation de la formation d'un bouchon de fibrine transitoire</i>	21
Figure 9 - <i>Modélisation théorique en images de synthèse de la constitution d'une fibrille de fibrine. Dans un premier temps, des liaisons non covalentes permettent l'alignement des molécules de fibrinogène activé (a), puis l'action du Facteur XIII permettra l'établissement de liaisons covalentes qui stabiliseront la molécule de fibrine (b) et permettront l'assemblage d'un long polymère stabilisé (c)</i>	22
Figure 10 - <i>Cicatrisation d'un ulcère du pied d'un patient diabétique par membrane PRF</i>	28
Figure 11 - <i>Photos pré-opératoires (en haut) et post-opératoires de 12 mois (en bas) d'une rhinoplastie par greffe de cartilage en dés associée au I-PRF</i>	30
Figure 12 - <i>Classification de l'alopecie selon Norwood-Hamilton & Ludwig</i>	31
Figure 13 - <i>Photo pré-opératoire (a) et photo post-opératoire après 4 séances (b)</i>	32
Figure 14 - <i>Protocole opératoire d'élévation du sinus maxillaire par accès latéral</i>	33
Figure 15 - <i>Cas d'un sinus lift avec pose d'implants en piquet de tente</i>	34
Figure 16 - <i>Réalisation d'un sticky-bone à partir du mélange surnageant PRF + os allogénique</i>	35
Figure 17 - <i>Contrôle radiographique d'un sinus lift avec implants en « piquet de tente »</i>	35
Figure 18 - <i>Cas d'un recouvrement de récessions multiples par technique tunnel avec insertion de matrices PRF</i>	37
Figure 19 - <i>Cas d'une ablation kystique massive du maxillaire</i>	38
Figure 20 - <i>Mise en place de matrices de PRF et sticky-bone après avulsion d'une canine incluse</i>	39

Figure 21 - <i>Réhabilitation mandibulaire postérieure, augmentation crestale verticale et pose d'implants à 3 mois</i>	40
Figure 22 - <i>Énucléation kystique sur 21 comblée par matrices de PRF</i>	41
Figure 23 - <i>Cas d'avulsion dentaire avec risque d'ostéonécrose traitée par matrices PRF</i>	42
Figure 24 - <i>Prise en charge d'un trauma antérieur par ROG et pose d'implants à 3 mois</i>	44
Figure 25 - <i>6 mois sépare la situation initiale (A) de la situation finale (B)</i>	45
Figure 26 - <i>Matériel nécessaire à la ponction veineuse</i>	46
Figure 27 - <i>Anatomie veine superficielle du pli du coude</i>	46
Figure 28 - <i>Schématisation d'insertion de l'aiguille dans la veine lors de la ponction</i>	48
Figure 29 - <i>Prélèvement sanguin après insertion du tube dans le barillet</i>	48
Figure 30 - <i>Positionnement symétrique des tubes dans la centrifugeuse (PROCESS®)</i>	49
Figure 31 - <i>Taille moyenne des matrices PRF après un délai de 0, 30, 60, 90 et 120s avant centrifugation</i>	50
Figure 32 - <i>Taille moyenne des matrices PRF des hommes et des femmes</i>	50
Figure 33 - <i>Taille moyenne des matrices PRF entre les différents groupes d'âge</i>	51
Figure 34 - <i>Nombre de leucocytes (A) et nombre de plaquettes (B) dans les différentes matrices expérimentales à base de PRF, en fonction des différents protocoles</i>	52
Figure 35 - <i>Concentration de VEGF (A) et TGF-β1 (B) à 1h et 24h post-coagulation en fonction du RCF</i>	52
Figure 36 - <i>Répartition cellulaire au sein du tube après centrifugation</i>	53
Figure 37 - <i>Modélisation d'un réseau de fibrine issu de la polymérisation d'une matrice PRF, piégeant plaquettes et cytokines</i>	54
Figure 38 - <i>Modélisation de l'accumulation des plaquettes piégée dans la matrice de PRF</i>	55
Figure 39 - <i>Tubes de PRF disposés dans un porte-tubes directement après centrifugation</i>	57
Figure 40 - <i>Prélèvement du caillot de fibrine (PRF)</i>	58
Figure 41 - <i>Disposition des matrices PRF dans la boîte de compression</i>	58
Figure 42 - <i>Tubes spécifiques au A-PRF+</i>	62
Figure 43 - <i>Tube de I-PRF</i>	64

Figure 44 - Après centrifugation, le tube I-PRF présente deux phases: surnageant (A) et culot d'hématies (B)	65
Figure 45 - Prélèvement du I-PRF à l'aide d'une seringue stérile	66
Figure 46 - Tube de prélèvement S-PRF	67
Figure 47 - Utilisation du S-PRF. Après centrifugation, le concentré est prélevé et mélangé aux particules d'allogreffe (A et B). Après coagulation, nous obtenons un sticky-bone solide et flexible (C)	68

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 - <i>Récapitulatif des différentes fonctions des cytokines plaquettaires</i>	16
Tableau 2 - <i>Protocoles expérimentaux en fonction du RCF et du temps</i>	52

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de La Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon Devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Respectueux et reconnaissant envers les Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Approbation – Improbation

Les opinions émises par les dissertations présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ou improbation de la Faculté de Chirurgie dentaire (1).

Lu et approuvé,

Vu,
Nice, le

Le Président du jury,

Le Doyen de la Faculté de
Chirurgie Dentaire de l'UNS

Professeur Michèle MULLER-BOLLA

Professeur Laurence LUPI

(1) Les exemplaires destinés à la bibliothèque doivent être obligatoirement signés par le Doyen et par le Président du Jury.

Brice FABRE

ÉTABLISSEMENT DE FICHES PÉDAGOGIQUES CONCERNANT LES CONCENTRÉS DE FIBRINE POUR LES ÉTUDIANTS DE 4^{ème} ANNÉE DE L'UNIVERSITÉ DE NICE CÔTE D'AZUR

Thèse : Chirurgie Dentaire, Nice, 2020, Thèse n° 42-57-20-36

Directeur de thèse : Pr Sophie-Myriam DRIDI

Mots-clés : Concentrés de Fibrine, Plaquettes, PRF, Prélèvement Sanguin, Hémostase, Angiogenèse, Cicatrisation

Résumé :

Le processus de guérison des os et des tissus mous est l'un des mécanismes les plus complexes parmi les fonctions vitales des tissus vivants. La cicatrisation de ces tissus a, depuis des décennies, toujours été au centre des recherches de nouvelles biotechnologies.

En passant par les colles de fibrines autologues dans les années 80, puis l'apparition des concentrés plaquettaires appelés PRP dans les années 90, c'est en 2001 que se perfectionne, à Nice par le docteur Joseph CHOUKROUN, un tout nouveau protocole de concentrés de fibrine appelé PRF (Fibrine Riche en Plaquette). Le sang est alors recueilli dans des tubes sans anticoagulant (héparine, EDTA, thrombine bovine, chlorure de calcium...) et immédiatement centrifugé. La technologie PRF poursuit aujourd'hui son évolution, et de nouveaux protocoles de centrifugation voient le jour, améliorant les propriétés biologiques du biomatériau : le APRF+ en 2016, le I-PRF en 2017 et enfin le S-PRF en 2019.

Cette thèse a pour objectif, dans une première partie, d'introduire les concentrés de fibrine qu'il est possible d'utiliser dans la pratique quotidienne en décrivant en détail son rôle et comment ses multiples composants interagissent entre eux. Puis, dans un second temps, les protocoles d'élaboration des différents PRF et leurs applications cliniques sont détaillés afin de conceptualiser des fiches pédagogiques, du prélèvement sanguin à la conception du concentré, qui pourront être mises à la disposition des étudiants en chirurgie dentaire durant leur cursus clinique.