



L'intérêt de la Fibrine Riche en Plaquettes (PRF) dans le traitement chirurgical des lésions intra-osseuses (LIO) et inter-radiculaires (LIR)

Matthieu Fiquet

► To cite this version:

Matthieu Fiquet. L'intérêt de la Fibrine Riche en Plaquettes (PRF) dans le traitement chirurgical des lésions intra-osseuses (LIO) et inter-radiculaires (LIR). Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03542464

HAL Id: dumas-03542464

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03542464>

Submitted on 25 Jan 2022

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

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



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

AVERTISSEMENT

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

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

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



UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE SANTÉ
UFR D'ODONTOLOGIE - MONTROUGE

Année 2021

N° M012

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 18 février 2021

Par

Matthieu FIQUET

**L'intérêt de la Fibrine Riche en Plaquettes (PRF) dans le traitement
chirurgical des lésions intra-osseuses (LIO) et inter-radiculaires (LIR)**

Dirigée par M. le Docteur Maxime Ghighi

JURY

Mme le Professeur Marjolaine Gosset

Présidente

Mme le Docteur Ihsène Taihi

Assesseur

M. le Docteur Martin Biosse-Duplan

Assesseur

M. le Docteur Lucas Duong

Assesseur

M. le Docteur Maxime Ghighi

Invité



Remerciements

À Mme le Professeur Marjolaine Gosset ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Médecine bucco-dentaire ; Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie ; Habilitée à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Soyez remerciée pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté de présider ce jury de thèse d'exercice. Je vous suis reconnaissant pour la qualité de l'enseignement que vous prodiguez lors de la formation initiale à la faculté, mais aussi à l'hôpital et au CES de parodontologie. Veuillez trouver ici, Madame, l'expression de mon respect.

À Mme le Docteur Ihsène Taïhi ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale ; Ancien Interne des Hôpitaux ; Docteur de l'Université Paris-Est ; Maître de Conférence des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Qui me fait l'honneur de siéger dans ce jury. Je vous remercie pour votre patience, votre gentillesse et votre pédagogie dont j'ai pu bénéficier lors de mon externat. Je tiens également à vous remercier pour m'avoir donné l'opportunité de présenter un cas clinique au congrès de la sfco pendant ma T1, et pour l'aide que vous m'avez apportée dans ce but. Veuillez trouver ici, Madame, l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

À M. le Docteur Martin Biosse-Duplan ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury. Je vous suis reconnaissant pour la qualité de votre enseignement théorique à la faculté. Je tiens également à vous remercier pour m'avoir donné la chance de poursuivre ma formation au sein de votre Diplôme Universitaire. Veuillez trouver ici, Monsieur, l'expression de mon respect.

À M. le Docteur Lucas Duong ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Chirurgie orale ; Ancien Interne des Hôpitaux ; Assistant Hospitalo-Universitaire, UFR d'Odontologie – Montrouge.

Qui me fait l'honneur de faire partie de ce jury. Je vous remercie pour le partage de vos connaissances sur le PRF qui a grandement aidé à la prise en charge de patients à l'hôpital pour la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici, Monsieur, l'expression de mon respect.

À M. le Docteur Maxime Ghighi, Docteur en Chirurgie dentaire.

Je vous suis très reconnaissant de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Je vous remercie particulièrement pour la pédagogie, l'écoute, et la disponibilité dont vous avez fait preuve pendant mes années de formation clinique puis l'année durant laquelle vous m'avez permis de travailler à vos côtés en tant qu'attaché. C'est votre rigueur, votre souci du détail et votre encadrement qui ont permis l'aboutissement de ce travail et qui m'ont donné l'envie de poursuivre ma formation en parodontie. Veuillez trouver ici, Monsieur, l'expression de ma gratitude et de mon admiration.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

La Fibrine Riche en Plaquettes, ou Platelet Rich Fibrin, est un concentré plaquettaire introduit en 2001 se différenciant par sa simplicité de préparation et son caractère complètement autologue. Il présente la capacité à relarguer des cytokines et des facteurs de croissance, à promouvoir l'angiogénèse et la formation osseuse et à exercer un effet anti-inflammatoire. Ses propriétés l'ont conduit à être étudié en parodontologie dans le cadre du traitement des lésions intra osseuses et inter-radiculaires. En effet la littérature montre une amélioration des paramètres cliniques avec l'utilisation de PRF comparativement à un lambeau sans matériau et des résultats comparables à ceux des autres matériaux largement utilisés ; Le PRF pourrait donc représenter une alternative dans le traitement chirurgical des LIO et LIR. Toutefois, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats et le protocole d'utilisation mériterait d'être uniformisé car il reste opérateur dépendant.

Discipline ou spécialité :

Parodontologie

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Fibrine riche en plaquettes ; Régénération osseuse

Rameau : Parodontite ; Parodonte -- Chirurgie

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

Platelet-Rich Fibrin is a fully autologous platelet concentrate introduced in 2001 with a simplified method of preparation. PRF releases cytokines, growth factors, promotes angiogenesis and bone formation, and has an anti-inflammatory effect. Because of these properties, the influence of PRF in periodontology for the treatment of intrabony and interradicular defects has been studied. The literature shows that PRF improves the clinical outcomes of these treatments comparatively to open flap debridement alone. Furthermore, the usage of PRF shows results similar to those obtained with widely used biomaterials. Therefore, PRF might be an alternative for the treatment of intrabony and interradicular defect. However, more studies are needed to confirm those results and a standardized protocol is required.

Branches or specialty :

Periodontics

English keywords (MeSH) :

Platelet-Rich Fibrin ; Bone Regeneration

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- aa : *aggregatibacter actinomycetemcomitans*
- AC : Alveolar Crest
- A-PRF: Advanced Platelet-Rich Fibrin
- β -TCP : Beta Tri-Calcium-Phosphate
- CAL : Clinical Attachment Level
- CEJ : Cemento Enamel Junction
- c-PRP ou PRP : concentrated Platelet-Rich Plasma
- CTAP-3 : Connective Tissue Activating Peptide 3
- DCSTAMP : Dendritic Cell-Specific Transmembrane Protein
- DFDBA : Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft
- EGF : Epidermal Growth Factor
- EMD : Enamel Matrix Derivative
- FGFb: Fibroblast Growth Factor-basic
- FP : Fibrinopeptide
- FvW : Facteur de Von Willebrand
- GML : Gingival Marginal Level
- IGF : Insulin-Like Growth Factor
- IL : Interleukine
- i-PRF : Injectable Platelet-Rich Fibrin
- LIO : Lésion Intra Osseuse
- LIR : Lésion Inter-Radiculaire
- L-PRF : Leucocyte and Platelet-Rich Fibrin
- LPS : Lipopolysaccharide
- M-CSF : Macrophage Colony-Stimulating Factor
- MEB : Microscopie Electronique à Balayage
- MET : Microscopie Electronique à Transmission
- NFATc1 : Nuclear Factor of Activated T-cells
- NF- κ B : Nuclear Factor Kappa B

- OFD : Open Flap Debridement
- OSCAR : Osteoclast-Associated Receptor
- Par-1 : Protease-activated receptor 1
- PDGF : Platelet-Derived Growth Factor
- PF4 : Platelet-Factor 4
- pg : *Porphyromonas gingivalis*
- P(P)D : Probing (Pocket) Depth
- PPP : Platelet-Poor Plasma
- PRF : Platelet-Rich Fibrin
- RANK-L : Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B- Ligand
- RANTES : Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted
- RCF : Relative Centrifugal Force
- (R)HCAL : (Relative) Horizontal CAL
- RPM : Rotations Par Minute
- (R)VCAL : (Relative) Vertical CAL
- T β -4 : Thymosin beta 4
- TGF β : Transforming Growth Factor beta
- TLR : Toll-Like Receptor
- TNF- α : Tumor Necrosis Factor-alpha
- T-PRF : Titanium Platelet-Rich Fibrin
- TRAF6 : TNF Receptor-Associated Factor 6
- TRAP : Tartrate-Resistant Acid Phosphatase
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
- WHI : Wound Healing Index

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : PROTOCOLES	4
1.1. LE LEUCOCYTE AND PLATELET RICH FIBRIN (L-PRF)	4
1.2. LES AUTRES FORMES DE PRF	8
1.2.1. <i>Le Low-Speed Centrifugation Concept (LSCC)</i>	8
1.2.2. <i>Le Titanium-prepared Platelet-Rich Fibrin (T-PRF)</i>	9
2 : CONSIDERATIONS HISTOLOGIQUES	10
2.1. LA FORMATION DU CAILLOT DE PRF	10
2.1.1. <i>L'hémostase</i>	10
2.1.2. <i>Le réseau de fibrine</i>	11
2.2. LES MOLECULES RELARGUEES PAR LE PRF	12
2.3. L'EFFET BIOLOGIQUE DU PRF	13
2.3.1. <i>L'effet du PRF sur le processus d'inflammation</i>	13
2.3.2. <i>L'effet du L-PRF sur l'angiogénèse</i>	16
2.3.3. <i>L'effet du PRF sur le remodelage tissulaire</i>	17
2.3.4 <i>L'effet du L-PRF sur le microbiote oral</i>	28
2.4 LES AUTRES FORMES DE PRF	32
2.4.1 <i>L'Advanced-PRF (A-PRF) et l'A-PRF +</i>	32
2.4.2 <i>L'injectable-PFR (i-PRF)</i>	33
3 : INTERET DU PRF EN CHIRURGIE PARODONTALE	34
3.1 LES DIFFERENTES MODALITES D'UTILISATION DU PRF EN CHIRURGIE PARODONTALE	36
3.1.1 <i>L'utilisation du PRF seul</i>	36
3.1.2 <i>L'utilisation du PRF en combinaison avec d'autres biomatériaux</i>	36
3.2 L'APPORT DU PRF DANS UNE CHIRURGIE PARODONTALE D'ASSAINISSEMENT	37
3.2.1 <i>Le traitement des lésions intra-osseuses</i>	37
3.2.2 <i>Le traitement des lésions inter-radicales</i>	46
3.3 LE L-PRF PAR RAPPORT A D'AUTRES MATERIAUX	50
3.3.1 <i>Le traitement des lésions intra-osseuses</i>	50
3.3.2 <i>Le traitement des lésions inter-radicales</i>	53
3.4 LE PRF EN COMBINAISON AVEC D'AUTRES MATERIAUX	54
3.4.1 <i>Le traitement des lésions intra-osseuses</i>	55
3.4.2. <i>Le traitement des lésions inter-radicales</i>	62

DISCUSSION	65
CONCLUSION.....	71
BIBLIOGRAPHIE	72
TABLE DES FIGURES.....	78
TABLE DES TABLEAUX.....	80

Introduction

Dans le cadre du traitement des parodontites et après la réalisation d'une thérapeutique non chirurgicale, la persistance de poches parodontales supérieures ou égales à 6 mm chez un patient présentant une parodontite peut conduire à l'instauration d'un traitement chirurgical¹.

Ce traitement chirurgical des lésions intra-osseuses (LIO) et inter-radiculaires (LIR) a vocation à éliminer le foyer infectieux par élimination des dépôts bactériens et du tissu de granulation et parfois à combler les défauts. Cela entraîne une réduction des profondeurs de poches et gain d'attache. Ces résultats sont obtenus par un processus de réparation ou de régénération parodontale. Différents protocoles de prise en charge de ces lésions sont décrits. Dans les cas les moins favorables, un traitement par lambeau d'assainissement simple, associé ou non à un traitement soustractif (gingival et/ou osseux) peuvent être instaurés. Dans les cas les plus favorables, différents traitements additifs (os autogène, substituts osseux, dérivés de la matrice amélaire, régénération tissulaire guidée au moyen de membranes ...) peuvent être mis en œuvre en fonction de l'anatomie du défaut.

En 2001 Choukroun et al. introduisent un nouveau concept, la Fibrine Riche en Plaquettes ou Platelet-Rich Fibrin (PRF). C'est un concentré plaquettaire dit de seconde génération développé dans la lignée du concentrated Platelet-Rich Plasma (c-PRP), décrit par Marx en 1988. Il est né de la volonté de simplification du protocole d'obtention et de suppression des composants xénogènes lors de la préparation. Le PRF est le seul concentré plaquettaire complètement autologue et est actuellement étudié dans le cadre des thérapeutiques chirurgicales parodontales. Il pourrait représenter une alternative aux autres biomatériaux.

Ce travail de thèse aura pour but d'étudier le rationnel biologique à l'utilisation du PRF en chirurgie parodontale et de comparer les résultats cliniques de son utilisation dans le cadre du traitement des LIO et LIR par rapport aux techniques plus conventionnelles. Il se basera sur une recherche bibliographique et une revue narrative de la littérature.

¹ Sanz et al., « Treatment of stage I–III periodontitis—the efp s3 level clinical practice guideline ».

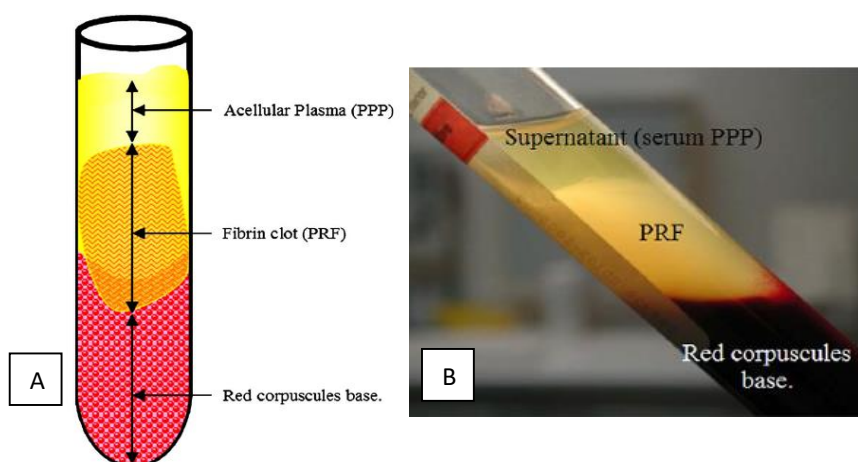
1 : Protocoles

1.1. Le Leucocyte and Platelet Rich Fibrin (L-PRF)

Le sang, prélevé dans des tubes de 10mL sans anticoagulants, est immédiatement centrifugé à 3000 rotations par minutes (RPM) pendant 10 minutes, soit une force centrifuge relative ou RCF d'environ 400 g.²

En l'absence d'agent anticoagulant lors du prélèvement, l'activation plaquettaire commence immédiatement après le prélèvement, au contact des parois en verre du tube de prélèvement, et le processus d'hémostase se met en marche. On aboutit donc à la formation d'un caillot de fibrine au milieu du tube entre la couche de surnageant, acellulaire (ou PPP) et les globules rouges au fond du tube (cf. figures 1 A et B).

Figure 1 : Schéma et photographie du tube obtenu après centrifugation pour la préparation du PRF



Source : Dohan Ehrenfest et al., « Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part I : technological concepts and evolution », 2006.

² Dohan Ehrenfest et al., « Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part I : technological concepts and evolution ».

Après cette centrifugation, environ 97 % des plaquettes et plus de 50 % des leucocytes sont retrouvées dans la partie médiane du tube, correspondant au caillot de fibrine³. Cette partie, constituant le PRF, sera prélevée à l'aide de pinces stériles et se compose de trois zones distinctes (cf. figures 2 et 3) :

- A sa base, une partie restante du thrombus rouge constitué de globules rouges.
- Le caillot de fibrine proprement dit.
- Entre ces deux parties, un réseau de lignes blanchâtres.

On retrouve au sein du PRF un grand nombre de leucocytes, macrophages et neutrophiles ayant un rôle dans la réaction inflammatoire et dans le nettoyage des tissus lésés préalables à la cicatrisation. Ces cellules, ainsi que les plaquettes ont une distribution particulière dans le PRF. En section transversale, elles semblent être plus concentrées en périphérie du caillot. Dans le sens longitudinal ; elles sont concentrées à la jonction entre les globules rouges et le caillot de fibrine (passé la moitié du réseau de fibrine, on ne retrouve plus de cellules). Elles forment les lignes blanches visibles à l'œil nu, également appelées « buffy coat ». Il est donc très important de conserver une partie des globules rouges lors de la séparation des hématies du caillot de fibrine afin de conserver les plaquettes et les leucocytes. ⁴ Cette séparation peut se faire par peeling au moyen d'une spatule stérile ou par section avec une paire de ciseaux stériles.

Figure 2 : PRF prélevé après centrifugation. Section de la partie comportant les hématies

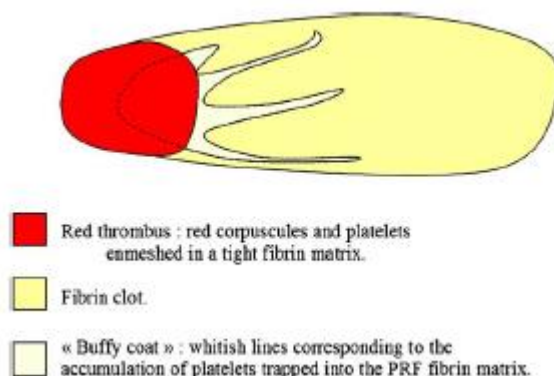


Source : Dohan Ehrenfest et al., « Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part I : technological concepts and evolution », 2006.

³ Dohan Ehrenfest et al., « Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane ».

⁴ Dohan Ehrenfest et al.

Figure 3 : schéma des différentes phases du PRF prélevé



Source : Dohan Ehrenfest et al., « Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part I : technological concepts and evolution », 2006.

La présence dans le caillot de ces cellules immunitaires a conduit à une nouvelle dénomination pour le concentré plaquettaire décrit par Choukroun : le Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin ou L-PRF. Bien que le protocole décrit initialement par Choukroun propose une centrifugation à 3000 RPM pendant 10 min pour une RCF d'environ 400 g comme mentionné plus haut, ces valeurs sont sujettes à des variations. En effet, la RCF obtenue étant dépendante de la centrifugeuse utilisée, la vitesse de rotation et le temps de rotation doivent être ajustés pour arriver à une RCF résultante permettant la formation de L-PRF. On retrouve dans la littérature une formation de L-PRF à des RCF allant de 325⁵ à environ 700 g⁶.

Le L-PRF obtenu peut être utilisé tel quel et placé sur le site chirurgical ou pressé afin d'obtenir des membranes autologues (cf. figure 4). Plusieurs méthodes existent :

- Initialement, le L-PRF était pressé délicatement entre deux compresses. Cependant, avec cette méthode, il semblerait que le relargage initial en facteurs de croissance, comme les PDGF et le TGFβ-1, soit perdu. De plus, conserver les membranes dans une compresse avant utilisation aurait tendance à déshydrater cette membrane. Il est donc nécessaire de l'utiliser le plus rapidement possible.
- Afin de pallier à ces inconvénients une autre méthode a été proposée. Le L-PRF peut être conservé dans une cupule en métal stérile, et transformé en membrane à l'aide d'une cuillère en métal, stérile également, au moment où la membrane est requise. L'exsudat qui s'échappe alors du caillot initial peut être récupéré dans la cupule et servir par exemple à hydrater un

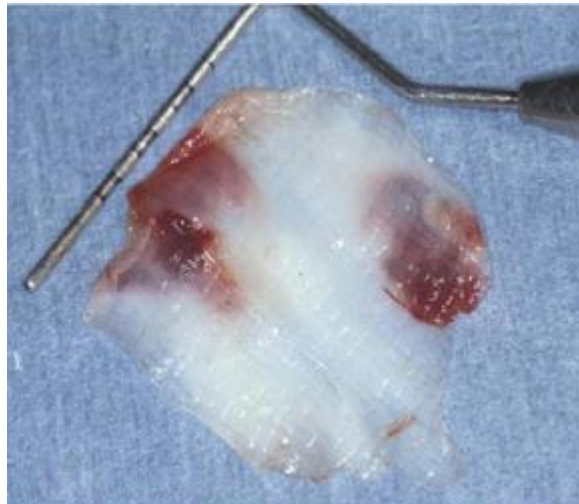
⁵ Kobayashi et al., « Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF ».

⁶ Fujioka-Kobayashi et al., « Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept : growth factor release, biocompatibility, and cellular response ».

substitut osseux. Cette méthode est satisfaisante mais n'est pas la plus pratique s'il faut gérer un grand nombre de caillots de L-PRF. Il est à noter qu'afin de gagner de 5 à 15 minutes, on peut conserver le L-PRF dans le tube de centrifugation avant de le transférer dans la cupule en métal. Il ne faut cependant pas le laisser trop longtemps au risque de le voir couler et se diluer dans le caillot de globules rouges, le rendant inutilisable.

- Afin d'optimiser la méthode précédente pour un plus grand nombre de L-PRF, Choukroun a mis au point en 2007 la PRF Box, en métal stérile, et composée de deux étages. Un premier étage permettant la compression en membranes d'au maximum 16 PRF à la fois, laissant s'échapper l'exsudat à l'étage inférieur de la boîte où les membranes pourront être conservées. L'exsudat pourra servir à l'hydratation de matériel de greffe. La PRF Box permet également la compression des caillots en cylindres compacts, rendant le L-PRF plus facilement utilisable en cas de comblement d'alvéole d'extraction.⁷

Figure 4 : Trois membranes obtenues par compression à partir de caillots de L-PRF



Source : Dohan Ehrenfest et al., « Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part I : technological concepts and evolution », 2006.

⁷ Dohan Ehrenfest, « How to optimize the preparation of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes: introducing the PRF Box », 2010.

1.2 Les autres formes de PRF

1.2.1 Le Low-Speed Centrifugation Concept (LSCC)

Des recherches ont ensuite été menées pour aboutir à des protocoles modifiés visant à améliorer les capacités régénératives du PRF. La diminution de la vitesse de rotation entraîne une modification de la force centrifuge relative (RCF) : c'est le Low-Speed Centrifugation Concept (LSCC) qui a donné naissance à deux nouvelles formes de PRF :

- L'Advanced PRF ou A-PRF : Plusieurs protocoles sont décrits car, de la même manière que pour le L-PRF, les temps et vitesses de centrifugation doivent être ajustés en fonction de la centrifugeuse. Dans la littérature, on retrouve la formation d'A-PRF avec des RCF de 100 g obtenus à 1500 RPM pendant 14min⁸ jusqu'à 208 g avec 1300 RPM pendant 14min⁹. Ces auteurs décrivent également la formation d'un A-PRF + avec une vitesse de rotation identique à celle de l'A-PRF mais une réduction du temps de centrifugation de 14 à 8 min.^{10,11}
- L'injectable PRF ou i-PRF : Pour les RCF les plus basses, par exemple avec un protocole impliquant une centrifugation à 600 RPM pendant 8min soit une RCF de 44 g¹² on aboutit à un PRF liquide, également appelé PRF injectable ou i-PRF. Ce type de PRF est utilisé en combinaison avec des substituts osseux qu'il va rendre, par un phénomène de gélification progressive, plus facilement manipulable : c'est le sticky bone.¹³

Lors de la préparation on ne retrouve pas trois phases mais seulement deux dans le tube après centrifugation : une couche inférieure correspondant aux hématies et une couche supérieure comprenant entre autres la fibrine, les plaquettes et les leucocytes en suspension. C'est cette phase qui sera prélevée au moyen d'une seringue stérile et qui sera utilisée pour l'hydratation du matériau de greffe (cf. figure 5).

⁸ Fujioka-Kobayashi et al., « Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept : growth factor release, biocompatibility, and cellular response ».

⁹ El Bagdadi et al., « Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept) ».

¹⁰ El Bagdadi et al.; Fujioka-Kobayashi et al., « Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept : growth factor release, biocompatibility, and cellular response ».

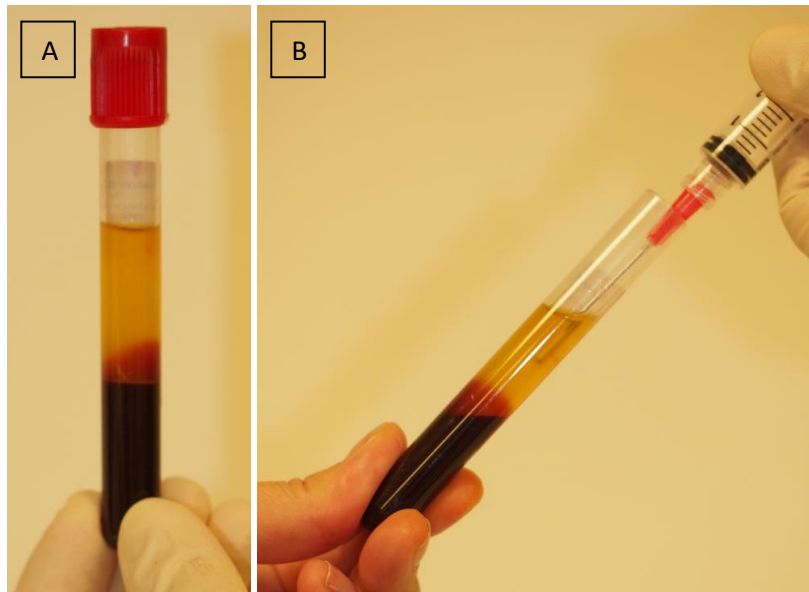
¹¹ Fujioka-Kobayashi et al., « Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept : growth factor release, biocompatibility, and cellular response ».

¹² Choukroun et Ghanaati, « 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 ».

¹³ Shah et al., « Biological activation of bone grafts using injectable platelet-rich fibrin ».

Figure 5 : Tube de i-PRF

A : après centrifugation / B : Prélèvement du i-PRF au moyen d'une seringue stérile



Source : Auteur, 2020.

1.2.2 Le Titanium-prepared Platelet-Rich Fibrin (T-PRF)

Le T-PRF est une forme de PRF préparée avec des RPM, temps de centrifugation et RCF similaires au L-PRF. Il peut être utilisé de la même manière que ce dernier. La seule différence dans son protocole de préparation réside dans l'utilisation de tubes en titane de grade IV au lieu de tubes en verre.¹⁴

Le rationnel à cette substitution repose sur un potentiel risque pour la santé des patients, les tubes en verres utilisés pour la préparation du L-PRF étant destinés à un usage in vitro. En particulier, une incorporation de particules de silice dans le L-PRF pourrait se produire¹⁵.

¹⁴ Tunali et al., « A novel platelet concentrate : titanium-prepared platelet-rich fibrin ».

¹⁵ O'Connell, « Safety issues associated with platelet-rich fibrin method », 2007.

2 : Considérations histologiques

2.1 La formation du caillot de PRF

2.1.1 L'hémostase

La polymérisation du réseau de fibrine et donc la formation du caillot de PRF repose sur le principe de l'hémostase. C'est un processus corrélé à la réaction inflammatoire visant à rétablir l'intégrité des tissus et notamment du système vasculaire en cas de brèche. Il met en jeu différents acteurs cellulaires et moléculaires visant à concentrer et à activer les plaquettes, puis à établir un réseau de fibrine stabilisant l'amas plaquettaire.

L'activation plaquettaire peut se faire de différentes manières et suppose l'interaction de molécules avec les glycoprotéines de la membrane plaquettaire. Ces molécules peuvent être :

- Le facteur de von Willebrand (FvW) d'origine endothéliale ou plaquettaire libéré à la suite d'une brèche vasculaire, conjugué au facteur VIII de la coagulation circulant.
- Le collagène sous endothélial exposé à la suite d'une brèche vasculaire.
- Le Facteur VII avec le Facteur tissulaire, déclenchant la cascade protéolytique menant à la synthèse de thrombine. La thrombine activera les plaquettes en clivant le récepteur Protease-activated receptor 1 (ou Par-1)

Les plaquettes peuvent être activées dans de nombreuses autres circonstances pathologiques telles que des plaques d'athérosclérose, le contact avec certaines bactéries, virus ou parasites, etc... Dans le cadre de la préparation du PRF, l'activation plaquettaire est causée par le contact avec les parois en verre du tube

Une fois activée, les plaquettes subissent des modifications. Leurs granules α fusionnent et libèrent leur contenu moléculaire avec le système canaliculaire ouvert de ces cellules. Parmi ces molécules on trouve entre autres le fibrinogène, le FvW, la thrombospondine et des facteurs de croissance comme l'Epidermal Growth Factor (EGF), les différents Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), les Transforming Growth Factor β (TGF β).

Les plaquettes contiennent également des granules denses. À la suite de l'activation plaquettaire, ces granules vont fusionner avec la membrane plasmique, libérant ainsi de l'ADP, du Thromboxane A2 et du calcium permettant l'activation d'autres plaquettes circulantes par la fixation sur leurs récepteurs spécifiques respectifs. On observe également l'activation d'autres récepteurs membranaires tels que le GPIIb/IIIa permettant l'agrégation plaquettaire par la fixation sur ce récepteur de fibrinogène, créant des ponts inter plaquettaires. Ces liaisons sont réversibles mais l'agrégation est rendue irréversible par la fixation de thrombospondine.

Le phénomène est ainsi amplifié et conduit à la formation d'un amas plaquettaire dense qui sera stabilisé par un réseau de fibrine.

2.1.2 Le réseau de fibrine

Ce réseau peut prendre différentes configurations en fonction de la concentration en thrombine présente dans le milieu ¹⁶:

- Avec une forte concentration en thrombine, les fibrilles de fibrine vont former des liaisons bilatérales entre 4 molécules de fibrine. On aura la formation d'un réseau de fibrine dense et rigide, très résistant.
- Avec une faible concentration en thrombine, les fibrilles formeront des liaisons dites équilatérales entre 3 molécules de fibrine. Le réseau de fibrine ainsi formé est plus élastique, moins dense et moins résistant mais favorisant l'incorporation de cytokines et le passage de cellules au sein de ce réseau.

Dans le cadre de la préparation du PRF, en l'absence d'ajout de thrombine en grande quantité comme dans la préparation du cPRP, des liaisons équilatérales se forment entre les molécules de fibrine. La polymérisation du réseau de fibrine est plus progressive et plus homogène et permet l'incorporation de glycosaminoglycanes comme l'héparine ou l'acide hyaluronique, provenant du sang et des plaquettes¹⁷.

¹⁶ Dohan Ehrenfest et al., « Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part I : technological concepts and evolution ».

¹⁷ Dohan et al., « Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part II : platelet-related biologic features ».

2.2 Les molécules relarguées par le PRF

Le mode de polymérisation particulier du PRF et la présence de ces glycosaminoglycanes permettent une incorporation intime de cytokines au sein même du réseau de fibrine, les rendant disponibles plus longtemps car éliminées moins rapidement que dans le cas du cPRP¹⁸.

Parmi ces cytokines on retrouvera :

- L'Epidermal Growth Factor (EGF)
- Les TGF β , une superfamille de plus de 30 isoformes. L'isoforme le plus courant est le TGF β -1. Il stimule la production de collagène de type I et de fibronectine ¹⁹ et est donc un promoteur de la cicatrisation.
- Les facteurs de croissance dérivés des plaquettes ou Platelet-Derived Growth Factor (PDGF). Ce sont des dimères composés de chaînes PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C ou PDGF-D pouvant se fixer sur des récepteurs dits α ou β . Les chaînes C et D requièrent un clivage permettant leur activation et la fixation sur leurs récepteurs. Ces chaînes peuvent s'assembler en homo ou en hétérodimères formant ainsi différents isoformes de PDGF : PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, PDGF-CC et PDGF-DD. Du fait de leur capacité à jouer sur le recrutement et la différenciation de cellules mésenchymateuses, ces molécules jouent un rôle clé dans la cicatrisation par, entre autres, la promotion de la néovascularisation et la prise en charge de fibroblastes. PDGF-AA intervient sur les premiers stades de la cicatrisation alors que PDGF-BB interviendra plutôt sur des stades plus tardifs. ^{20,21}
- L'insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), pouvant exercer un effet chimiotactique sur les ostéoblastes²², et ayant un rôle de protection des cellules par son effet anti-apoptotique.²³
- Des cytokines pro-inflammatoires²⁴ comme :
 - L'interleukine (IL)-1 : En combinaison avec TNF- α , IL-1 aurait un effet ostéolytique, activant les ostéoclastes et inhibant la néoformation osseuse

¹⁸ Dohan et al.

¹⁹ Dohan et al.

²⁰ Green et al., « Immunolocalization of Platelet-Derived Growth Factor A and B Chains and PDGF- α and β Receptors in Human Gingival Wounds ».

²¹ Ball, A.Shuttleworth, et Kielty, « Platelet-derived growth factor receptors regulate mesenchymal stem cell fate : implications for neovascularization ».

²² Su et al., « In vitro release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF) : a proposal to optimize the clinical applications of PRF ».

²³ Dohan Ehrenfest et al., « In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures ».

²⁴ Dohan et al., « Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part III : leucocyte activation : a new feature for platelet concentrates? »

- L'IL-6 : Son rôle est la stimulation, l'activation de lymphocytes T et la promotion de la différenciation de lymphocytes B en plasmocytes. Elle permet l'amplification de la réaction inflammatoire et amène les tissus vers le remodelage et la cicatrisation
- L'IL-8 : elle a pour rôle le recrutement des Polymorphonucléaires neutrophiles (PNN) et des basophiles
- Le Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) : Il permet l'activation des monocytes, la promotion de la phagocytose et de la cytotoxicité des neutrophiles et la stimulation des fibroblastes pour la cicatrisation. Il régule également la sécrétion d'IL-1 et IL-6
- Des cytokines régulatrices de l'inflammation comme l'IL-4 : elle a un effet régulateur de l'inflammation en la diminuant. Elle promeut donc la cicatrisation en limitant les destructions liées à l'inflammation par l'inhibition de la stimulation de métalloprotéases et de prostaglandines et en stimulant la production de collagène par les fibroblastes
- Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), l'angiopoïétine et le Fibroblast Growth Factor-basic (FGFb) : Ces facteurs de croissance permettent la croissance, la prolifération et la survie de cellules endothéliales, et donc l'angiogenèse. Ils jouent ainsi un rôle dans la cicatrisation

Dans les premières heures après l'intervention, la quantité de cytokines relarguées par le PRF est inférieure à celle relarguée par le PRP²⁵. Cependant un relargage progressif de ces cytokines, ainsi que de glycoprotéines matricielles comme la thrombospondine-1 a été observé pendant au moins 7 jours après préparation du PRF.²⁶ La quantité totale de cytokines relarguée par le PRF est donc significativement supérieure à celle relarguée par le PRP.

2.3 L'effet biologique du PRF

2.3.1 L'effet du PRF sur le processus d'inflammation

Le PRF, par son réseau de fibrine stimule la production des intégrines CD11c et CD18 permettant l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium et au fibrinogène, augmentant le recrutement de cellules inflammatoires.²⁷

²⁵ Kobayashi et al., « Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF ».

²⁶ Dohan Ehrenfest et al., « Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) : a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies ».

²⁷ Choukroun et al., « Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV : clinical effects on tissue healing ».

Parmi ces cellules inflammatoires on retrouvera en particulier des macrophages dont la migration est contrôlée par différents paramètres inhérents au réseau de fibrine²⁸ :

- La concentration en fibrine : plus elle est élevée, plus la migration des macrophages au sein du réseau de fibrine est mauvaise.
- La présence de fibronectine et de facteur XIII ainsi que de glycosaminoglycanes au sein du réseau de fibrine entraîne in vitro la réduction du nombre de macrophages migrants, et leur distance de migration.

Les macrophages se différencient en deux phénotypes correspondant à des rôles différents en fonction des stimulations environnantes²⁹:

- M1 pro-inflammatoires. Phénotype favorisé par un environnement riche en cytokines pro inflammatoires (IL6, IL8, TNF- α ...).
- M2 modulateurs : Phénotype favorisé par un environnement riche en IL4 ou en TGF- β . Ils permettent la réparation par la promotion de l'angiogénèse et du remodelage tissulaire et par leur effet anti-inflammatoire.

La littérature a montré un effet anti-inflammatoire de l'i-PRF in vivo sur un modèle de rat Wistar. Dans cette expérience, deux lésions musculaires ont été créées sur les rats puis comblées par une éponge de collagène imbibées d'i-PRF ou non pour les défauts « contrôle » et avec une solution de *staphylococcus aureus* (s.a) pour induire une réponse inflammatoire. Les propriétés suivantes ont ainsi pu être mises en évidence³⁰ :

- La mise en place d'i-PRF entraîne une diminution importante du nombre de cellules inflammatoires sur le site lésé par rapport au site contrôle à 3 jours. Cette diminution est visible sur une coloration à l'hémaréose et sur un marquage immunohistochimique du CD11b.
- L'i-PRF entraîne une polarisation des macrophages vers un phénotype M2 grâce aux cytokines qu'il libère.
- La présence d'i-PRF entraîne une diminution de l'expression de l'IL-6 et du TNF- α .
- L'i-PRF influence négativement la maturation des cellules dendritiques en réduisant l'expression de gènes impliqués tels que CD86 et MHC II.

²⁸ Lanir et al., « Macrophage migration in fibrin gel matrices. II. Effects of clotting factor XIII, fibronectin, and glycosaminoglycan content on cell migration. »

²⁹ Zhang et al., « Anti-inflammation effects of injectable platelet-rich fibrin via macrophages and dendritic cells ».

³⁰ Zhang et al.

- L'i-PRF module l'activation de la voie de signalisation pro inflammatoire Nuclear Factor kappa B (NF-κB). Cette voie permet l'activation de cellules de l'immunité innée mais aussi de lymphocytes B et T. Le Toll-Like Receptor 4 (TLR4) et le TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6), entre autres, permettent son activation puis la protéine p 65 phosphorylée permet la translocation du complexe NF-κB dans le noyau cellulaire. La présence d'i-PRF entraîne la diminution de l'expression du TLR4 et de TRAF6 et la diminution de la phosphorylation de la protéine p65. La voie est donc inhibée à plusieurs niveaux.

D'autres auteurs ont observé ces propriétés anti-inflammatoires (à l'exception de la diminution de cellules de l'inflammation sur site lésé, ne pouvant être observée in vitro) sur différentes populations cellulaires exposées in vitro à des Lipopolysaccharides (LPS) bactériens, en présence ou non de L-PRF. Ces études ont permis de mettre en évidence d'autres modalités de l'effet anti-inflammatoire du L-PRF :

- Le L-PRF induit une réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires et de l'expression des gènes associés tels qu'IL-6 et TNF-α mais aussi de l'IL-1 par les macrophages³¹, les fibroblastes gingivaux humains (cf. Figure 6)³² et les cellules de Schwann³³.
- La présence de L-PRF stimule la production de médiateurs anti-inflammatoires tels que les lipoxigénases qui semblent supporter la transition des macrophages d'un phénotype M1 à un phénotype M2³⁴.
- Le L-PRF influence aussi la voie NF-κB et diminue la translocation du complexe dans le noyau (visible par immunofluorescence)³⁵.

³¹ Nasirzade et al., « Platelet-rich fibrin elicits an anti-inflammatory response in macrophages in vitro ».

³² Mudalal et al., « The evaluation of leukocyte-platelet rich fibrin as an anti-inflammatory autologous biological additive. A novel in vitro study ».

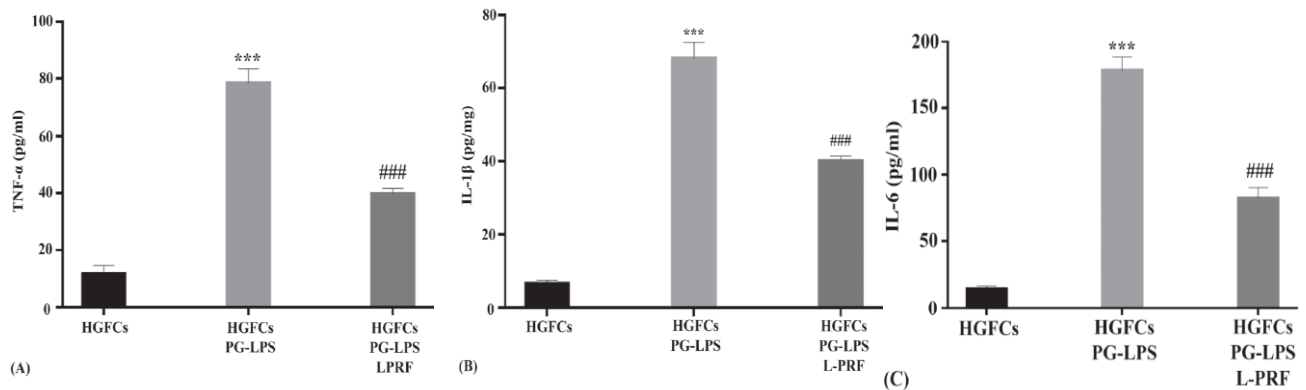
³³ Wang et al., « The effects of leukocyte-platelet rich fibrin (L-PRF) on suppression of the expressions of the pro-inflammatory cytokines, and proliferation of schwann cell, and neurotrophic factors ».

³⁴ Nasirzade et al., « Platelet-rich fibrin elicits an anti-inflammatory response in macrophages in vitro ».

³⁵ Nasirzade et al.

Figure 6 : Diminution de la concentration en cytokines dans le milieu de culture en présence de L-PRF après stimulation de Fibroblastes gingivaux humains par les LPS de *Porphyromonas gingivalis*

A : $TNF-\alpha$ / B : $IL-1\beta$ / C : $IL-6$ / *** et ### = $p < 0.001$



Source : Mudalal et al., « The evaluation of leukocyte-platelet rich fibrin as an anti-inflammatory autologous biological additive. A novel in vitro study », 2019.

Le PRF semble donc jouer un rôle anti-inflammatoire en modulant le recrutement et la fonction cellulaire, en inhibant la libération de cytokines pro-inflammatoires au profit de cytokines anti-inflammatoires et en jouant sur des voies de signalisation.

2.3.2 L'effet du L-PRF sur l'angiogénèse

L'angiogénèse est un processus biologique aboutissant à la formation d'un réseau vasculaire, élément indispensable de la cicatrisation. Elle implique la prolifération et la migration de cellules endothéliales qui formeront des tubes vasculaires.³⁶

Les études in-vitro ont montré que le L-PRF stimule l'angiogénèse du fait ³⁷ :

- De son contenu initial en cytokines.
- De sa néo-production en cytokines par les cellules qu'il contient.
- De son réseau de fibrine par trois propriétés :
 - Sa capacité à capter les cytokines et assurer leur relargage dans le temps
 - La stimulation par la fibrine de la production d'intégrine $\alpha v\beta 3$ par les cellules endothéliales. Cette intégrine est cruciale pour leur migration car elle permet leur liaison à la fibrine, à la fibronectine et à la vitronectine.

³⁶ Ratajczak et al., « Angiogenic properties of "leukocyte- and platelet-rich fibrin" ».

³⁷ Ratajczak et al.

- Son architecture tridimensionnelle décisive pour la formation de capillaires, qui fait suite à la stimulation de la prolifération des cellules endothéliales par les différents facteurs de croissance pro-angiogéniques. Il a été démontré qu'un réseau plus élastique tel qu'on le retrouve dans le L-PRF est plus favorable à la formation de capillaires qu'un réseau rigide.³⁸

Ces propriétés pro-angiogéniques ont été démontrées :

- In vitro : Par une prolifération et une migration des cellules endothéliales augmentées en présence de L-PRF suivie par la formation de tubes vasculaires³⁹
- In vivo sur modèle animal : Par la formation de vaisseaux sanguins en quantité augmentée en présence de L-PRF par rapport à un modèle témoin sans L-PRF.⁴⁰

2.3.3 L'effet du PRF sur le remodelage tissulaire.

De nombreux types cellulaires sont nécessaires à la réparation des tissus, en particulier les ostéoblastes et les fibroblastes. Leur survie, leur migration vers le site d'intérêt, leur prolifération ainsi que leur différenciation sont donc indispensables à la cicatrisation.

2.3.3.1 Cytotoxicité

Dohan Ehrenfest et al. via une étude in vitro ont montré une absence de cytotoxicité du L-PRF sur les fibroblastes gingivaux, prékératinocytes, préadipocytes et ostéoblastes humains par un test de survie cellulaire (sel de tétrazolium) MTT à 3, 7, 14 et 21 jours ⁴¹ (cf. figure 7 F).

³⁸ Nehls et Herrmann, « The configuration of fibrin clots determines capillary morphogenesis and endothelial cell migration ».

³⁹ Ratajczak et al., « Angiogenic properties of "leukocyte- and platelet-rich fibrin" ».

⁴⁰ Ratajczak et al.

⁴¹ Dohan Ehrenfest et al., « In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures ».

2.3.3.2 Migration cellulaire

L'influence du L-PRF sur la migration de fibroblastes gingivaux humains a été évaluée. Les auteurs ont pour cela préparé deux milieux de culture, l'un d'eux contenant 20 % d'un autre milieu de culture dans lequel une membrane de L-PRF avait été incubée pendant 3 jours. Dans ces conditions le L-PRF augmente de 200 % la migration des fibroblastes par rapport au contrôle après 24H d'incubation. ⁴²

2.3.3.3 Prolifération

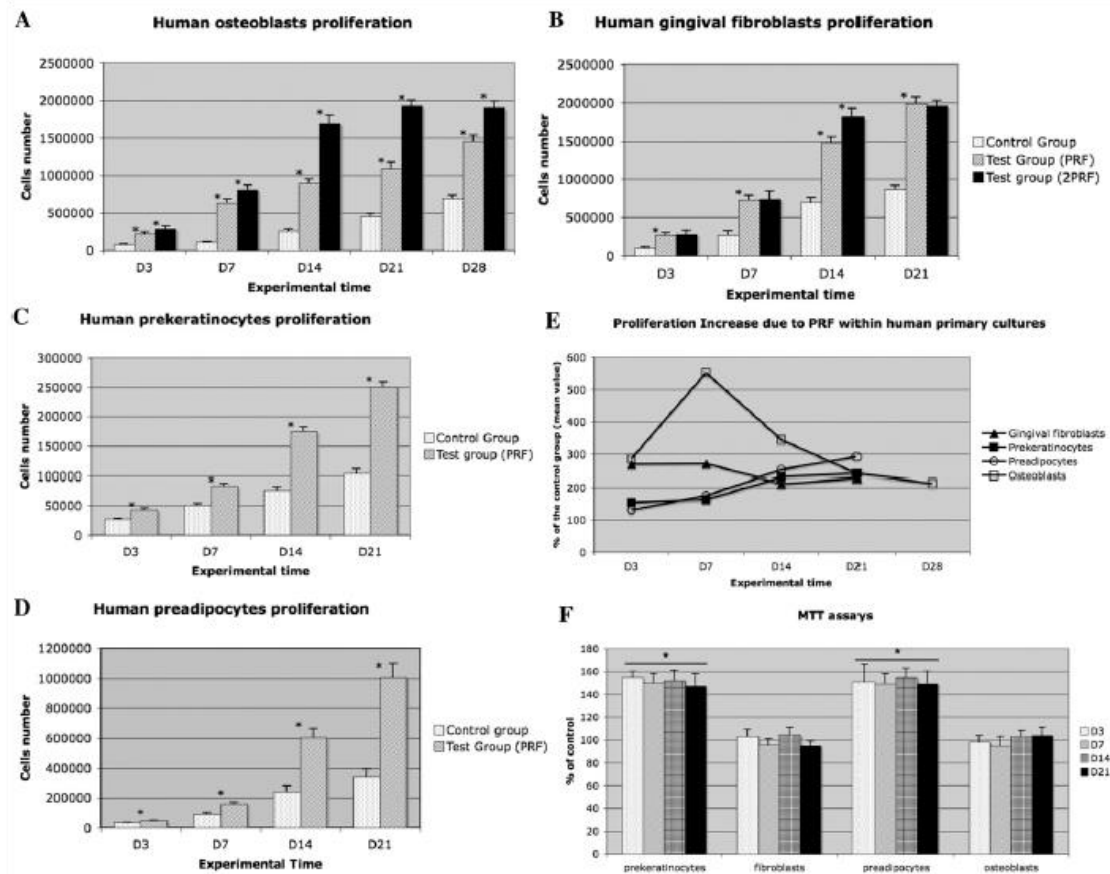
Le L-PRF stimule également significativement la prolifération, in vitro :

- Des ostéoblastes (cf. figure 7A) avec :
 - A 3 jours, 3 fois plus d'ostéoblastes en présence de L-PRF que sans.
 - A 7 jours, 5.5 fois plus d'ostéoblastes en présence de L-PRF que sans,
 - A 28 jours, 2 fois plus d'ostéoblastes en présence de L-PRF que sans.
 - La stimulation des ostéoblastes par le L-PRF est dose-dépendante pendant environ 14 jours. En effet, on observe in vitro une prolifération significativement supérieure des ostéoblastes en présence de 2 membranes de L-PRF qu'en présence d'une seule. Passé 14 jours cet effet semble s'atténuer et le nombre d'ostéoblastes devient progressivement similaire quel que soit le nombre de membranes. ⁴³
- Des fibroblastes gingivaux avec 2 à 3 fois plus de fibroblastes en présence de L-PRF que sans à 3, 7, 14 et 21 jours (cf. figure 7B).
- De prékératinocytes et de préadipocytes avec 1.5 fois plus de ces cellules en présence de L-PRF à 3 jours, jusqu'à presque 3 fois plus à 21 jours (cf. figures 7 C et D).

⁴² Fujioka-Kobayashi et al., « Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response ».

⁴³ Dohan Ehrenfest et al., « Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way ».

Figure 7 : Prolifération d'ostéoblastes (A), fibroblastes (B), prékératinocytes (C) et préadipocytes (D) en présence de L-PRF ou non à 3, 7, 14, 21 et 28 jours, mise en évidence de l'effet-dose (E) et test de survie cellulaire MTT à 3, 7, 14 et 21 jours (F)



Source : Dohan Ehrenfest et al., « In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures », 2009.

2.3.3.4 L'effet du L-PRF sur la formation osseuse

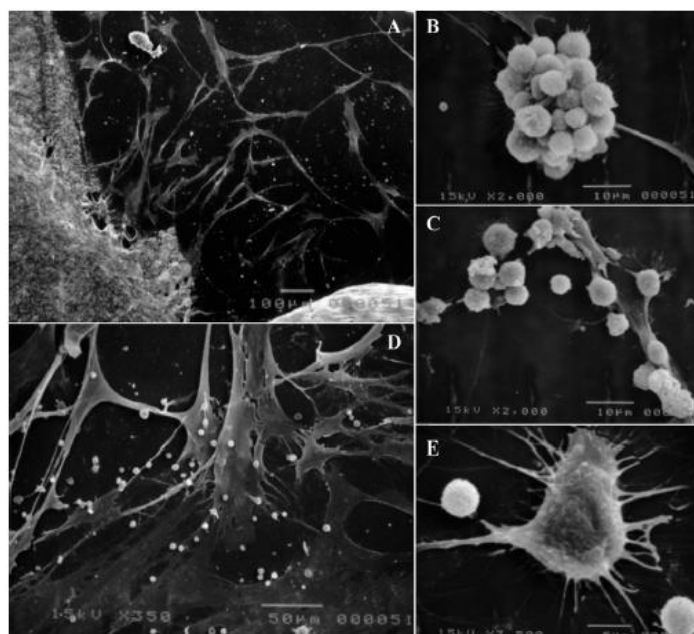
In vitro, la présence d'une membrane de L-PRF sur une culture d'ostéoblaste augmente significativement le taux de phosphatase alcaline dans le milieu de culture par rapport à un contrôle sans L-PRF. Le L-PRF stimule donc la différenciation ostéoblastique⁴⁴.

⁴⁴ Dohan Ehrenfest et al., « In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures ».

Observée en Microscopie Electronique à Balayage (MEB), à 14 jours, cette culture montre un réseau d'ostéoblastes à la surface et la périphérie de la membrane de L-PRF. Cet ensemble est entouré par un réseau de leucocytes organisés en nœuds (cf. figure 8). Des cultures pures de cellules ayant été utilisées, les leucocytes observés entourant le réseau d'ostéoblastes proviennent de la membrane de L-PRF. Ceci montre que les leucocytes contenus dans le L-PRF sont encore vivants dans ces conditions de culture 14 jours après préparation⁴⁵.

Figure 8 : Image en MEB du réseau d'ostéoblastes

A : autour de la membrane de L-PRF / B, C : entourés de leucocytes organisés en nœuds / D : répartis de manière régulière dans la culture



Source : Dohan Ehrenfest et al., « In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures », 2009.

Le L-PRF a également un effet bénéfique sur la minéralisation. Cela a été mis en évidence par coloration de Von Kossa de différentes plaques de culture cellulaire (Figure 9). Ces plaques contenaient des ostéoblastes seuls (groupe contrôle) ou des ostéoblastes mis en contact avec une membrane de L-PRF (groupe test). Pour chaque groupe, deux milieux de culture ont été utilisés, l'un d'eux favorisant la différenciation cellulaire donc la mise en place d'une minéralisation.

⁴⁵ Dohan Ehrenfest et al.

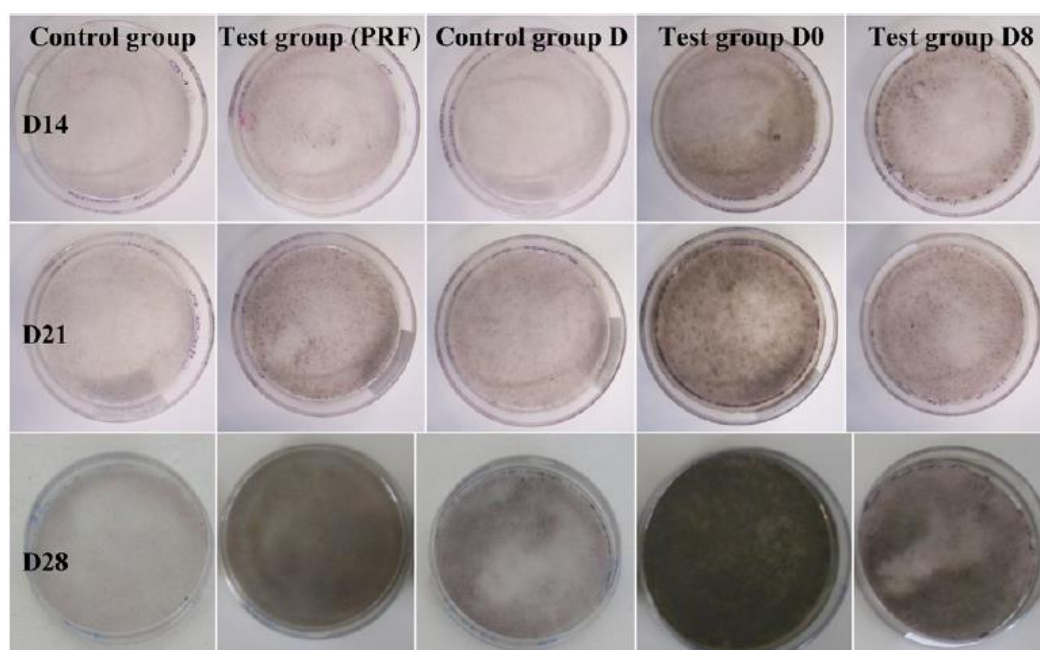
La coloration de Von Kossa, colorant en brun/noir les zones de minéralisation, montre ainsi :

- Que le L-PRF seul, mis en contact avec des ostéoblastes sans milieu de différenciation favorisant la minéralisation, était capable d'induire la formation osseuse (cf. Figure 9, Test group).
- Que la formation osseuse obtenue dans un milieu de différenciation favorisant la minéralisation est supérieure en présence de L-PRF (cf. Figure 9, Test group D0 et D8 par rapport au Control group D).
- Que la présence de L-PRF sans milieu de différenciation semble permettre d'obtenir une formation osseuse plus importante que celle obtenue par des ostéoblastes dans un milieu de différenciation favorisant la minéralisation, mais sans L-PRF (cf. Figure 9, Test group par rapport au Control group D).

Figure 9 : Aspect des plaques de culture d'ostéoblastes après coloration de Von Kossa à J 14, J 21 et J

28

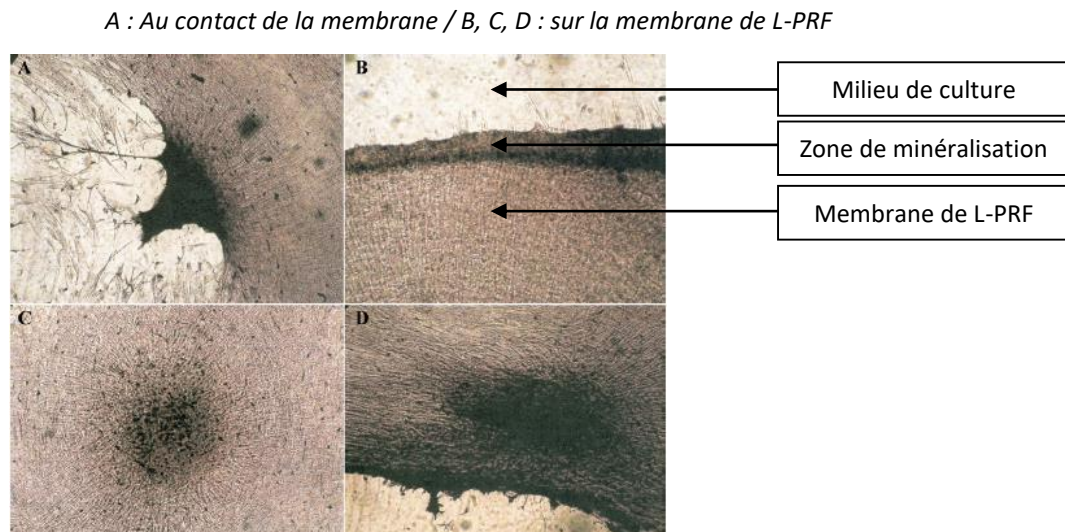
5 conditions de cultures différentes : prolifération (ostéoblastes seuls : Control group) / prolifération avec une membrane de L-PRF (test group PRF) / ostéoblastes dans un milieu de culture favorisant la différenciation (control group D) / ostéoblastes avec une membrane de L-PRF et un milieu favorisant la différenciation depuis le premier jour de l'expérience (Test group D0) ou introduit 7 jours après (test group D8).



Source : Dohan Ehrenfest et al., « Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way », 2010.

La coloration de Von Kossa, effectuée sur une plaque de culture sur laquelle la membrane de L-PRF est laissée, permet d'observer par Microscopie Electronique à Transmission (MET) une apposition osseuse semblant démarrer au bord de la membrane (cf. figure 10, A) puis au sein même de la membrane (cf. figures 10 B, C, D).

Figure 10 : Images en MET de la minéralisation par coloration de Von Kossa



Source : Dohan Ehrenfest et al., « In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures », 2009.

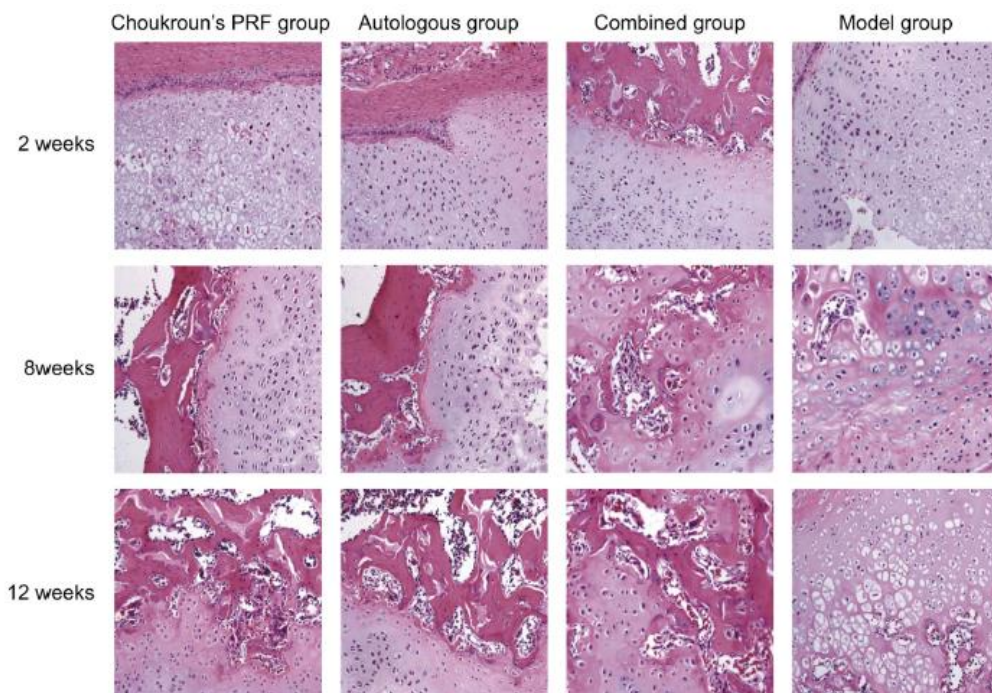
La minéralisation et la formation osseuse en présence de L-PRF ont également été évaluées in vivo sur modèle animal. Ainsi, Zhou et al. ont évalué la néoformation osseuse chez des lapins après réalisation d'un défaut osseux mandibulaire d'1cm par 1 cm, et comblé soit par du L-PRF, soit par de l'os autogène, soit par une combinaison des deux. Pour le groupe contrôle, rien n'a été mis en place dans le défaut. Les résultats de cette étude sont les suivants⁴⁶ :

- La néoformation osseuse a été retrouvée histologiquement (coloration hématoxyline-éosine) dans tous les groupes sauf le groupe contrôle (défaut critique) (cf. figure 11) dans lequel ne persiste que du tissu fibreux jusqu'à la 12^{ème} semaine. Cette formation est plus importante en présence de L-PRF ou d'os autogène seul, sans différence significative entre les groupes. De l'os néoformé immature est visible sur coupe histologique dès la deuxième semaine en présence de L-PRF ou d'os autogène.

⁴⁶ Zhou et al., « Effect of choukroun platelet-rich fibrin combined with autologous micro-morselized bone on the repair of mandibular defects in rabbits ».

- La densité osseuse obtenue est plus importante en présence de la combinaison de L-PRF et d'os autogène, avec une densité moyenne à 12 semaines de 0.352 ± 0.011 g/cm, statistiquement supérieure à celle obtenue en présence d'os autogène seul, de L-PRF seul ou dans le groupe contrôle avec respectivement 0.277 ± 0.008 , 0.269 ± 0.008 et 0.225 ± 0.006 g/cm. Cette tendance est visible à tous les temps expérimentaux.

Figure 11 : Changements histologiques au sein du défaut à 2, 8 et 12 semaines dans les différents groupes



Source : Zhou et al., « Effect of Choukroun Platelet-Rich Fibrin Combined With Autologous Micro-Morselized Bone on the Repair of Mandibular Defects in Rabbits », 2018.

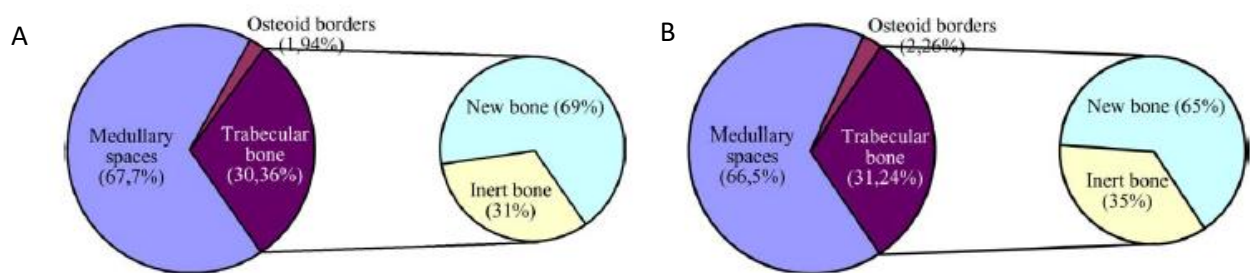
Enfin, cette évaluation a été réalisée chez l'Homme dans le cadre de chirurgies de sinus-lift où le L-PRF a été utilisé en combinaison avec différents substituts osseux, et ce par différents auteurs.

Choukroun décrit ainsi en 2006⁴⁷ :

- L'obtention de trabécules riches en ostéocytes, donc de l'os néoformé.
- Une analyse histomorphométrique semblant similaire entre différents prélèvements osseux réalisés après sinus lift avec mise en place d'os allogénique avec ou sans L-PRF. Les prélèvements ont été réalisés à 4 et 8 mois respectivement. (cf. Figure 12)

Figure 12 : Analyse histomorphométrique de prélèvements osseux après sinus lift.

A : Groupe contrôle, prélèvements à 8 mois de 3 sinus lift effectués avec os allogénique seul / B : Groupe test : prélèvements à 4 mois de 6 sinus lift effectués avec une combinaison de L-PRF et d'os allogénique.



Source : Choukroun 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 », 2006.

Dans la même optique, Tatullo et al. décrivent en 2012 une quantité plus importante d'ostéocytes et d'ostéoblastes en présence de L-PRF, ainsi qu'un os néoformé en quantité plus importante 106 jours après chirurgie. Cela suggère une activité ostéoinductrice du L-PRF. Le tissu néoformé est également mieux vascularisé en présence de L-PRF⁴⁸.

⁴⁷ Choukroun 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 ».

⁴⁸ Tatullo et al., « Platelet rich fibrin (P.R.F.) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones : clinical and histological evaluations ».

2.3.3.5 L'effet du L-PRF sur la résorption osseuse

La résorption osseuse est effectuée par les ostéoclastes. Ces cellules sont issues de précurseurs hématopoïétiques et se différencient sous l'influence du Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF) puis du Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B – Ligand (RANK-L). D'autres gènes sont indispensables à l'ostéoclastogenèse ou au fonctionnement de l'ostéoclaste et peuvent être utilisés comme marqueurs de la formation de ces cellules. Ils incluent le facteur de transcription Nuclear Factor of Activated T-cells (NFATc1), l'Osteoclast-Associated Receptor (OSCAR), le gène permettant la fusion cellulaire Dendritic Cell-Specific Transmembrane Protein (DCSTAMP), la Tartrate-Resistant Acid Phosphatase (TRAP) et la Cathepsine K.

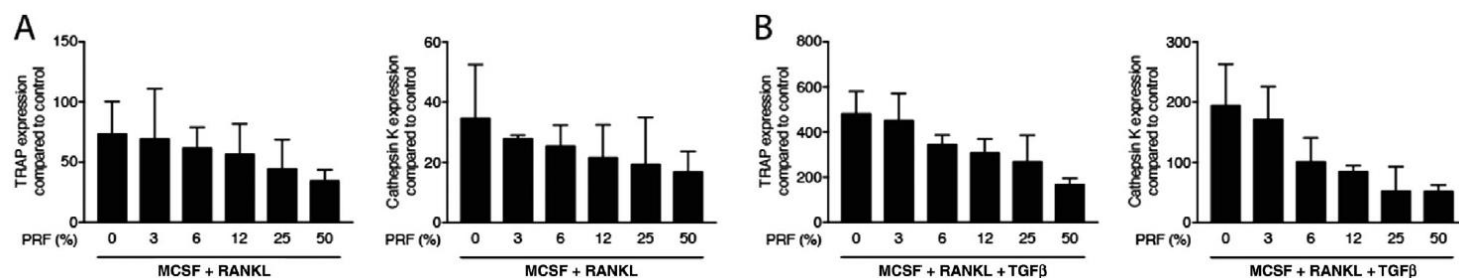
Pour évaluer l'effet du L-PRF sur l'ostéoclastogenèse, Kargarpour et al. ont mis en culture des cellules de moelle osseuse murines dans un milieu favorisant la différenciation ostéoclastique (contenant M-CSF, RANKL et TGF- β 1). Ils ont également préparé des membranes de L-PRF et les ont immédiatement centrifugées pendant 10min à 15000 g afin de réaliser l'extraction des différents facteurs de croissance et cytokines de la membrane, qu'ils ont récupéré en prélevant le surnageant. Ce produit d'extraction a ensuite été ajouté à différentes proportions (0, 3, 6, 12, 25 et 50 % du milieu) au milieu de culture des cellules de moelle osseuse. Cela a permis de montrer que les cytokines et les facteurs de croissance contenus dans la membrane inhibent la différenciation ostéoclastique⁴⁹. En effet :

- La présence de produits d'extraction de L-PRF induit une réduction de l'expression de TRAP et de la Cathepsine K de manière dose-dépendante (cf. Figure 13). Elle réduit également l'expression de NFATc1, OSCAR et DCSTAMP.
- La réduction de la différenciation est également visible par une coloration ciblée de TRAP sur une population de cellules de moelle osseuses murines. Ces cellules ont été cultivées en présence de 50% d'exsudat de L-PRF (cf. figure 14).

⁴⁹ Kargarpour et al., « Platelet-rich fibrin suppresses in vitro osteoclastogenesis ».

Figure 13 : Effet du L-PRF a différentes proportions sur l'expression de TRAP et de la Cathepsine K par des cellules de moelle osseuse murines cultivées dans un milieu contenant M-CSF et RANK-L

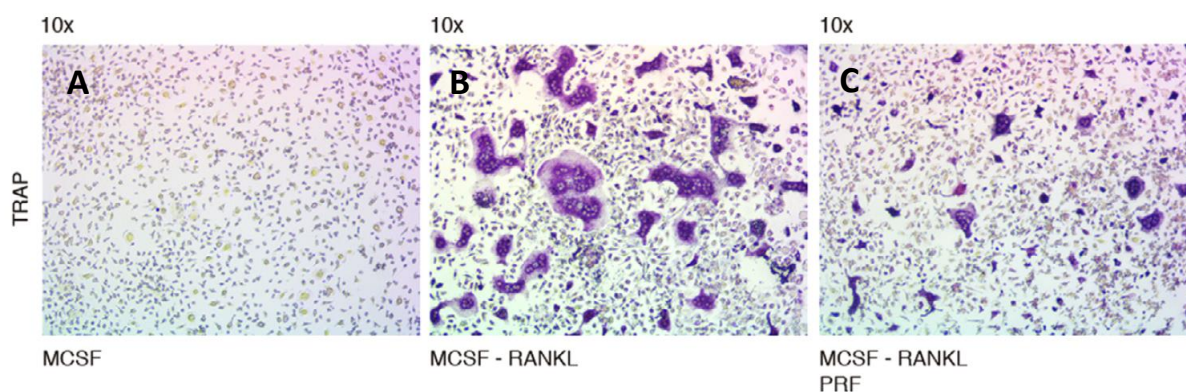
A : sans TGF- β 1 / B : avec TGF- β 1



Source : Kargarpour et al., « Platelet-rich fibrin suppresses in vitro osteoclastogenesis », 2020.

Figure 14 : Mise en évidence de la diminution de la différenciation ostéoclastique par marquage de TRAP

A : Cellules progénitrices en présence de M-CSF / B : Formation d'ostéoclastes, multinucléés, en présence de M-CSF et RANK-L / C : Moins d'ostéoclastes en présence d'exsudat de L-PRF.



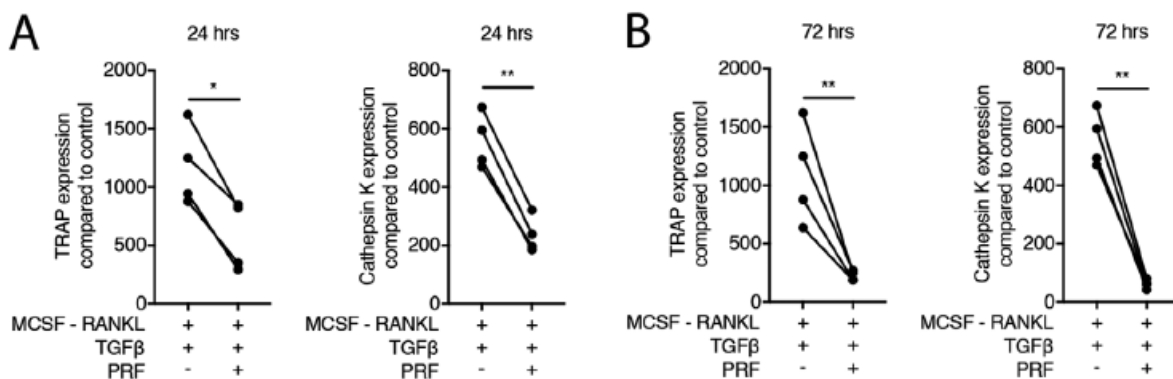
Source : Kargarpour et al., « Platelet-rich fibrin suppresses in vitro osteoclastogenesis », 2020.

Les auteurs ont également transféré certaines membranes de L-PRF, après préparation, dans un milieu sans sérum (milieu de jeun) sans les centrifuger à 15000 g. L'ensemble a été placé dans un incubateur à 37 °C afin de permettre un relargage de cytokines et de facteurs de croissance dans le milieu de culture, et ce dans des conditions plus proches de la clinique. Le milieu de culture a été prélevé à 24 et 72 H et ajouté au milieu de culture des cellules murines (contenant M-CSF, RANK-L et TGF- β 1) en proportions 50 : 50.

Cela a permis de montrer que les produits relargués dans le temps par la membrane ont également un effet inhibiteur sur l'ostéoclastogénèse. On retrouve en effet une réduction significative de l'expression de TRAP et de la Cathepsine K⁵⁰ (cf. Figure 15).

Figure 15 : Réduction de l'expression de TRAP et de la cathepsine K par des cellules de moelle osseuse murines en présence d'exsudat de L-PRF

Exsudat prélevé à 24 (A) ou 72H (B) d'incubation de la membrane. N=4. *= $p<0.05$; **= $p<0.001$



Source : Kargarpour et al., « Platelet-rich fibrin suppresses in vitro osteoclastogenesis », 2020.

Le L-PRF est donc capable de diminuer l'ostéoclastogénèse par son exsudat. Il ne peut néanmoins pas inverser le processus une fois que les ostéoclastes sont formés⁵¹. De plus, les mécanismes par lesquels le L-PRF influe sur l'ostéoclastogénèse et le rôle de la membrane sur ce processus sont encore inconnus. Des études supplémentaires sont donc nécessaires.

Le L-PRF promeut donc la réparation tissulaire par :

- La stimulation de la migration des fibroblastes
- La stimulation de la prolifération des fibroblastes, des ostéoblastes (de manière dose-dépendante), des prékératinocytes et des préadipocytes.
- La stimulation de la différenciation ostéoblastique et de la formation osseuse, avec l'obtention plus rapide d'un os plus dense.
- La diminution de la résorption osseuse par la diminution de l'ostéoclastogénèse de manière dose-dépendante

⁵⁰ Kargarpour et al.

⁵¹ Kargarpour et al.

2.3.4 L'effet du L-PRF sur le microbiote oral

L'effet antimicrobien des concentrés plaquettaires a été démontré dans la littérature. Ainsi, le PRP inhibe des bactéries comme *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* mais aussi des bactéries du microbiote oral comme *Porphyromonas gingivalis* (pg) et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (aa)⁵². Dans la lignée de ces études, l'effet antimicrobien du L-PRF a été étudié.

2.3.4.1 L'effet du L-PRF sur pg

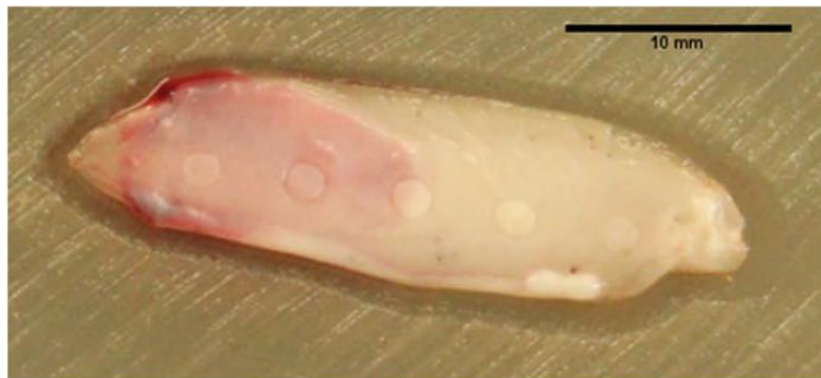
Le L-PRF sous forme de membrane ou d'exsudat a un effet antibactérien in vitro sur pg⁵³:

- A l'état de biofilm :
 - Les auteurs ont placé une membrane de L-PRF sur une plaque d'agar préalablement inoculée par pg. A 72H, on peut voir apparaître les colonies blanches de pg, et une aire d'inhibition d'en moyenne $9.1 \pm 3.2 \text{ mm}^2$ autour de la membrane de L-PRF (cf. Figure 16). La membrane rétrécit d'en moyenne 5% après 3 jours. Cette valeur moyenne n'est pas applicable à une situation clinique mais il est néanmoins intéressant de noter l'absence de colonisation bactérienne sur la surface de la plaque d'agar préalablement recouverte par la membrane et exposée à la suite de son rétrécissement.
 - L'exsudat obtenu lors de la compression des caillots de L-PRF en membrane inhibe également pg. Sur des plaques d'agar identiques à celles utilisées avec les membranes, l'exsudat de L-PRF inhibe pg avec une aire d'inhibition d'en moyenne $17 \pm 2.6 \text{ mm}^2$, supérieure à celle obtenue par la membrane de L-PRF. L'inhibition de pg obtenue avec l'exsudat de L-PRF est statistiquement inférieure à celle obtenue avec une solution de chlorhexidine à 0.12% (aire d'inhibition : $48.8 \pm 4.2 \text{ mm}^2$).
- A l'état planctonique, l'inhibition de pg par l'exsudat de L-PRF suit une relation dose-dépendante : plus la quantité d'exsudat de L-PRF est importante, plus l'inhibition de pg est importante (cf. figure 17).

⁵² Castro et al., « Antimicrobial capacity of leucocyte-and platelet rich fibrin against periodontal pathogens ».

⁵³ Castro et al.

Figure 16 : Effet antimicrobien d'une membrane de L-PRF sur des colonies de *P.gingivalis* (colonies blanches) mis en évidence sur plaque d'agar



Source : Castro et al., « Antimicrobial capacity of leucocyte-and platelet rich fibrin against periodontal pathogens », 2019.

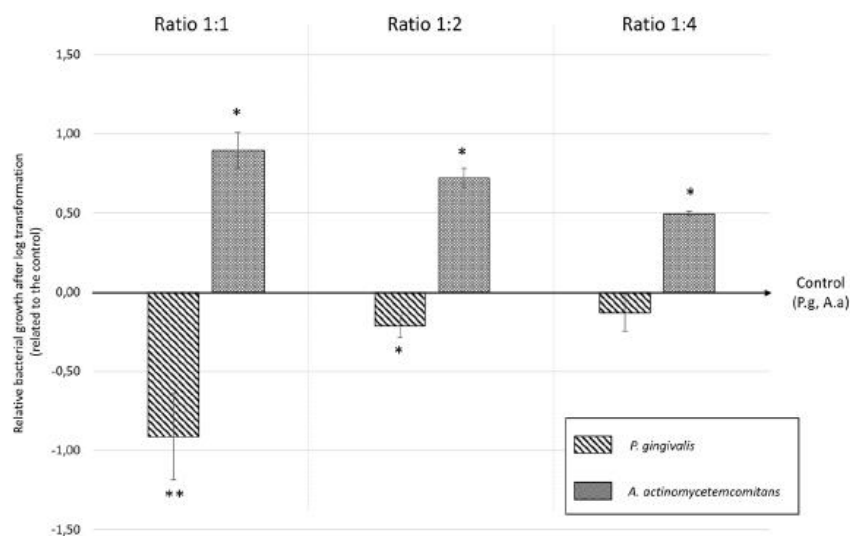
Figure 17 : Effet de l'exsudat de L-PRF sur pg et aa à différents ratio

1 :1 = 150 μ L de solution bactérienne + 150 μ L d'exsudat de L-PRF

1 :2 = 150 μ L de solution bactérienne + 75 μ L d'exsudat de L-PRF + 75 μ L de sérum physiologique

1 :4 = 150 μ L de solution bactérienne + 37.5 μ L d'exsudat de L-PRF + 112.5 μ L de sérum physiologique

valeurs positives = une croissance bactérienne / valeurs négatives = inhibition



Source : Castro et al., « Antimicrobial capacity of leucocyte-and platelet rich fibrin against periodontal pathogens », 2019.

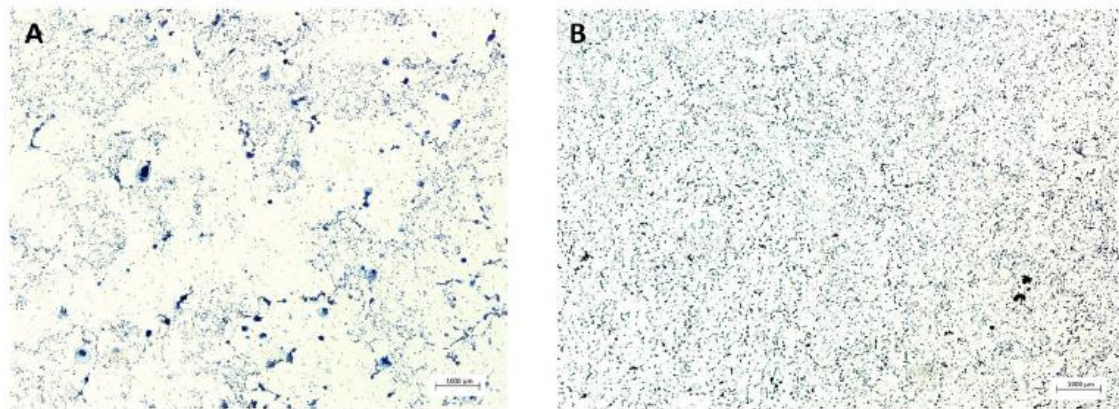
2.3.4.2 L'effet du L-PRF sur aa.

Le L-PRF a également un effet vis-à-vis de aa ⁵⁴:

- Une membrane de L-PRF placée sur une plaque d'agar inoculée avec aa ne permet pas de mettre en évidence d'inhibition statistiquement significative de aa.
- L'exsudat de L-PRF ne permet pas non plus d'obtenir une inhibition de aa sur plaque d'agar.
- A l'inverse, à l'état planctonique, une stimulation de la croissance d'aa a été observée (cf. figure 17).
- Enfin, l'exsudat de L-PRF inhibe l'auto-aggrégation de aa in vitro, sur une coloration Gram-négative d'aa (cf. figure 18).

Figure 18 : Coloration Gram négative d'*A.actinomycetemcomitans*.

A : Groupe contrôle, aa est agrégée en clusters / B : Groupe test avec un ratio 1 :1 (150µL de solution bactérienne + 150µL d'exsudat de L-PRF) aa est présente en colonies séparées non agrégées.



Source : Castro et al., « Antimicrobial capacity of leucocyte-and platelet rich fibrin against periodontal pathogens », 2019.

Le L-PRF :

- Semble être en mesure d'inhiber pg. Il est intéressant de noter que l'aire d'inhibition obtenue est plus importante avec l'exsudat de L-PRF qu'avec la membrane.
- Semble stimuler la croissance de aa à l'état planctonique mais inhiber son autoaggrégation.
- Pourrait donc avoir un intérêt dans la cicatrisation post chirurgicale en limitant le risque infectieux et la possible recolonisation bactérienne du site.

L'effet du L-PRF sur d'autres parodontopathogènes tels que *Prevotella intermedia* ou *Fusobacterium nucleatum* a été très peu étudié⁵⁵. Par conséquent, des études supplémentaires sont nécessaires.

⁵⁴ Castro et al.

⁵⁵ Castro et al.

2.3.4.3 Mécanismes impliqués

Pour expliquer la propriété antimicrobienne du L-PRF, les auteurs ont émis plusieurs hypothèses :

- La présence dans le L-PRF de leucocytes, dont des polynucléaires neutrophiles, pourrait expliquer en partie l'effet antimicrobien observé. En effet, ces cellules présentent la capacité à phagocyter les agents infectieux et à relarguer des molécules bactéricides parmi lesquelles les défensines et les cathélicidines⁵⁶. La littérature ne montre cependant pas la présence ou non de ces molécules dans le L-PRF à ce jour.
- Bien qu'aucun effet direct par les composants du sang sur pg n'ait été démontré dans la littérature, c'est cette bactérie qui est la plus inhibée par le L-PRF dans l'étude de Castro et al. Les gingipaines de pg sont des protéinases jouant un rôle important dans la survie de la bactérie. Elles constituent un facteur de virulence par leur capacité notamment à détourner le système immunitaire de l'hôte. Or, certains auteurs ont démontré in vitro la capacité de certains inhibiteurs de protéinases, comme l'alpha-2-macroglobuline humaine, à inhiber certaines gingipaines. La présence de ces inhibiteurs de protéinases pourrait donc être une piste pour expliquer l'effet antimicrobien du L-PRF. La littérature ne disposant pas de données à ce niveau, des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la présence d'inhibiteurs de protéinases dans le L-PRF et leur potentiel rôle dans son effet antimicrobien.
- Une autre hypothèse est celle de l'implication de peptides antimicrobiens contenus dans les plaquettes et dirigés contre les bactéries, selon deux modalités :
 - Ces peptides pourraient être relargués par des cellules vivantes piégées dans le réseau de fibrine.
 - Ils seraient eux-mêmes piégés dans le réseau de fibrine, puis relargués progressivement dans le temps.⁵⁷

Sept peptides microbiens, relargués en cas de stimulation par de la thrombine ont été identifiés in vitro à partir de plaquettes humaines : platelet-factor 4 (PF4), Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted (RANTES), connective tissue activating peptide 3 (CTAP-3), platelet basic protein, thymosin β -4 (T β -4), fibrinopeptide B (FP-B) et A (FP-A)⁵⁸. L'effet antimicrobien de ces peptides n'a cependant pas été étudié contre des bactéries parodontopathogènes. De plus, il n'existe pas d'information dans la littérature concernant la présence ou non de ces peptides dans le L-PRF après relargage par les

⁵⁶ Cieslik-Bielecka et al., « Microbicidal properties of leukocyte- and platelet-rich plasma/fibrin (l-prp/l-prf) : new perspectives ».

⁵⁷ Castro et al., « Antimicrobial capacity of leukocyte-and platelet rich fibrin against periodontal pathogens ».

⁵⁸ Tang, Yeaman, et Selsted, « Antimicrobial peptides from human platelets ».

plaquettes. Ainsi, aucun lien direct entre les peptides antimicrobiens et la capacité antimicrobienne du L-PRF n'a pu être mise en évidence à ce jour. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour évaluer leur présence et leur rôle dans cette capacité antimicrobienne.

Les mécanismes impliqués dans l'effet antimicrobien du L-PRF ne sont pas élucidés à ce jour, des études supplémentaires sont donc nécessaires pour les mettre en évidence.

2.4 Les autres formes de PRF

2.4.1 L'Advanced-PRF (A-PRF) et l'A-PRF +

Le mode de préparation de l'A-PRF (cf. 1.2.1) permet la formation d'un réseau de fibrine plus lâche que celui du L-PRF. Ainsi le passage de cellules entre les fibres, en particulier des plaquettes, Lymphocytes B et T, macrophages et polynucléaires neutrophiles semble facilité. Ces cellules sont donc plus nombreuses dans l'A-PRF que dans le L-PRF standard, mais également réparties de manière plus homogène dans le caillot. Elles ne sont pas uniquement concentrées à la jonction hématies-caillot de fibrine et autour du buffy coat⁵⁹.

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la comparaison entre les taux de cytokines et de facteurs de croissance libérés par le L-PRF et l'A-PRF^{60,61,62,63}. Néanmoins et malgré des similitudes dans les protocoles de ces études, les résultats sont contradictoires. Nous pouvons supposer que les différences restantes dans les protocoles sont à l'origine de ces disparités. Ces différences concernent la centrifugeuse, le milieu de culture et la quantité de ce milieu utilisée, les contenant dans lesquels sont placées les membranes de PRF (plaque comprenant 6 puits ou tubes à essai), l'utilisation ou non d'un incubateur agitateur. Tous ces paramètres jouent sur la résistance des membranes, donc leur durée de vie et leur sécrétion en cytokines et facteurs de croissance.

⁵⁹ Ghanaati et al., « Advanced platelet-rich fibrin : a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells ».

⁶⁰ Dohan Ehrenfest et al., « The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane ».

⁶¹ Fujioka-Kobayashi et al., « Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept : growth factor release, biocompatibility, and cellular response ».

⁶² Kobayashi et al., « Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF ».

⁶³ El Bagdadi et al., « Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept) ».

De la même manière, la différence dans la quantité de cytokines relarguées par l'A-PRF+ par rapport à celle relarguée par l'A-PRF fait également l'objet de résultats contradictoires et doit faire l'objet d'études supplémentaires.^{64,65}

Ces études ont cependant permis de mettre en évidence :

- Que l'A-PRF+ et l'A-PRF augmentent in vitro de 300% la migration des fibroblastes gingivaux humains par rapport au contrôle. Ces résultats sont statistiquement supérieurs à ceux du L-PRF (cf. 2.3.3.2). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre l'A-PRF+ et l'A-PRF. Une augmentation significative de la prolifération des fibroblastes en présence d'A-PRF et d'A-PRF+ est également visible à 5 jours par rapport au L-PRF, sans différence significative entre A-PRF et A-PRF+.⁶⁶
- Que les caillots de L-PRF obtenus sont au moins 30% plus gros que ceux d'A-PRF et que le réseau de fibrine est plus dense dans un caillot de L-PRF.⁶⁷

2.4.2 L'injectable-PFR (i-PRF)

L'i-PRF présente significativement plus de cellules, en particuliers des leucocytes et des plaquettes, et relargue significativement plus de cytokines (PDGF, VEGF et TGFβ-1) par rapport aux autres formes de PRF, de 1 h à 24 h après préparation.⁶⁸

⁶⁴ El Bagdadi et al.

⁶⁵ Fujioka-Kobayashi et al., « Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response ».

⁶⁶ Fujioka-Kobayashi et al.

⁶⁷ Dohan Ehrenfest et al., « The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane ».

⁶⁸ Choukroun et Ghanaati, « 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 ».

3 : Intérêt du PRF en chirurgie parodontale

L'utilisation du PRF en chirurgie parodontale trouve ses indications dans les mêmes situations que les autres matériaux de régénération à savoir les lésions intra-osseuses (LIO) et les lésions inter-radiculaires (LIR) essentiellement. Il pourra alors être utilisé sous différentes formes et suivant des protocoles différents.

Une première partie sera consacrée aux différentes modalités d'utilisation décrites dans la littérature. Les parties suivantes traiteront de leur efficacité et leur pertinence par rapport aux traitements conventionnels.

La cicatrisation parodontale post chirurgicale est réévaluée à 6, 9 ou 12 mois selon les différentes études. Elle est mise en évidence par l'utilisation de différents paramètres :

- Les paramètres cliniques :
 - La profondeur de sondage et le niveau d'attache : la diminution de la profondeur de poche et le gain d'attache sont mis en évidence par la différence entre le sondage pré chirurgical et celui effectué lors de la réévaluation. Ces sondages sont effectués à l'aide d'une sonde parodontale graduée au millimètre (PCP UNC 15). Afin d'assurer un positionnement identique de la sonde lors de la réévaluation, des cales en résine sont réalisées lors du sondage initial. Elles prennent appui sur la surface occlusale des dents et comportent une gouttière dans laquelle se loge la sonde parodontale.
 - L'indice de saignement
 - Le niveau de la gencive marginale
 - Certains auteurs évaluent également la cicatrisation des tissus mous au moyen d'indices comme le Tissue Healing Index de Landry et al (cf. tableau 1)⁶⁹

⁶⁹ Landry, Turnbull, et Howley, « Effectiveness of benzydamyne HCl in the treatment of periodontal post-surgical patients. »

Tableau 1 : Tissue healing index

Indice de cicatrisation	Couleur des tissus	Saignement à la palpation	Tissu de Granulation	Berges	Suppuration
1 – Très mauvaise : au moins deux signes présents	≥50% de gencive rouge	Oui	Oui	Non épithélialisées avec perte d'épithélium au-delà des berges	Oui
2 – Mauvaise	≥50% de gencive rouge	Oui	Oui	Non épithélialisées avec exposition de tissu conjonctif	Non
3 – Bonne	25-50 % de gencive rouge	Non	Non	Pas de tissu conjonctif exposé	Non
4 – Très Bonne	<25% de gencive rouge	Non	Non	Pas de tissu conjonctif exposé	Non
5 – Excellente	Tissus d'aspect sain	Non	Non	Pas de tissu conjonctif exposé	Non

Source : Auteur, 2020, d'après Landry et al., « Effectiveness of benzydamyne HCl in the treatment of periodontal post-surgical patients. », 1988.

- Radiographiquement, le comblement osseux du défaut est évalué sur des radiographies rétro-alvéolaires. Il est mesuré par la distance entre la crête alvéolaire et la base du défaut pour les lésions intra osseuses, ou par la distance entre la furcation et la base du défaut pour les lésions inter radiculaires. La différence entre la mesure initiale et celle effectuée à la réévaluation permet d'exprimer le comblement osseux du défaut, soit en millimètres soit en pourcentages selon les études. Afin de ne pas créer de biais liés au positionnement du capteur ou à l'angulation du cliché, des angulateurs personnalisés sont réalisés pour chaque patient.

3.1 Les différentes modalités d'utilisation du PRF en chirurgie parodontale

3.1.1 L'utilisation du PRF seul

La très grande majorité des études utilisent un protocole aboutissant à la formation de L-PRF. Avant ou au cours de la chirurgie, une prise de sang est réalisée afin d'obtenir un ou plusieurs caillots de PRF.

Ces caillots seront utilisés de différentes manières selon les études :

- Coupés à la taille de la lésion puis foulés dans le défaut^{70,71,72,73,74}.
- En membrane foulée dans le défaut, en un ou plusieurs morceaux⁷⁵, ou encore placée en couverture du défaut.
- Une combinaison de ces différentes modalités avec un caillot de PRF foulé dans le défaut puis une ou deux membranes de PRF en couverture du site.^{76,77,78,79,80,81}

3.1.2 L'utilisation du PRF en combinaison avec d'autres biomatériaux

Lorsque la nécessité de maintenir un espace se présente, notamment dans le cas de défaut larges, le PRF peut être utilisé en combinaison avec de l'os autogène ou allogénique ou avec différents substituts osseux.

⁷⁰ Chatterjee et al., « Treatment of periodontal intrabony defects using autologous platelet-rich fibrin and titanium platelet-rich fibrin : a randomized, clinical, comparative study ».

⁷¹ Chadwick, Mills, et Mealey, « Clinical and radiographic evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft versus platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects in humans ».

⁷² Shah et al., « Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal intrabony defects : a randomized controlled clinical study ».

⁷³ Gupta et al., « Efficacy of platelet-rich fibrin vs. enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects : a clinical and cone beam computed tomography study ».

⁷⁴ Mathur et al., « Evaluation of intrabony defects treated with platelet-rich fibrin or autogenous bone graft : a comparative analysis ».

⁷⁵ Patel et al., « Platelet-rich fibrin in regeneration of intrabony defects : a randomized controlled trial ».

⁷⁶ Thorat, Baghele, et Rakhewar, « Adjunctive effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects in localized aggressive periodontitis patients : a randomized controlled split-mouth clinical trial ».

⁷⁷ Bajaj et al., « Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of 3-wall intrabony defects in aggressive periodontitis : a randomized controlled clinical trial ».

⁷⁸ Sharma et Pradeep, « Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin : a randomized controlled clinical trial ».

⁷⁹ Pradeep et al., « Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis : a randomized controlled clinical trial ».

⁸⁰ Ajwani et al., « Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects ».

⁸¹ Sharma et Pradeep, « Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects : a randomized clinical trial ».

On peut alors utiliser :

- Un caillot de L-PRF, coupé en morceaux et mélangé avec les particules de substitut osseux^{82,83,84, 85, 86, 87}.
- Un i-PRF, liquide, auquel on mélangera les particules de substitut osseux. La gélification progressive permettra d'obtenir un sticky bone⁸⁸.

Quelle que soit la forme de PRF utilisée, le mélange sera ensuite foulé dans le défaut puis recouvert par une ou plusieurs membranes de L-PRF.

Une étude décrit également une utilisation de L-PRF combinée à des dérivés de la matrice amélaire⁸⁹.

3.2 L'apport du PRF dans une chirurgie parodontale d'assainissement

3.2.1 Le traitement des lésions intra-osseuses

Des études cliniques ont été réalisées pour évaluer l'intérêt de l'ajout du PRF dans le traitement chirurgical additif des lésions intra-osseuses (LIO) en comparaison avec un lambeau d'assainissement seul.

Sharma et Pradeep en 2011 puis Pradeep et al. en 2012 ont étudié le traitement de LIO à 2 ou 3 parois, d'au moins 3mm de profondeur et associées à une profondeur de sondage d'au moins 5mm, chez des patients atteints de parodontite chronique selon la classification d'Armitage de 1999. Le protocole mis en place comprend un lambeau d'assainissement suivi du comblement du défaut par un caillot de L-PRF puis recouvert d'une ou plusieurs membranes de L-PRF.

⁸² Agarwal, Gupta, et Jain, « Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects : a randomized split mouth clinical trial ».

⁸³ Pradeep et al., « Platelet-rich fibrin combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis : a randomized controlled clinical trial ».

⁸⁴ Lekovic et al., « Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects ».

⁸⁵ Chandradas et al., « Efficacy of platelet rich fibrin in the treatment of human intrabony defects with or without bone graft ».

⁸⁶ Sezgin et al., « Effects of platelet-rich fibrin on healing of intra-bony defects treated with anorganic bovine bone mineral ».

⁸⁷ Paolantonio et al., « Periodontal regeneration by leukocyte and platelet-rich fibrin with autogenous bone graft versus enamel matrix derivative with autogenous bone graft in the treatment of periodontal intrabony defects : a randomized non-inferiority trial ».

⁸⁸ Shah et al., « Biological activation of bone grafts using injectable platelet-rich fibrin ».

⁸⁹ Aydemir Turkal et al., « Evaluation of the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. Six-month results of a randomized, split-mouth, controlled clinical study ».

Les auteurs ont ainsi pu mettre en évidence à 9 mois en présence de L-PRF (cf. tableaux 2 et 3) :

- Une diminution significativement plus importante de la profondeur de sondage, de respectivement 1.34 mm⁹⁰ et 0.8 mm⁹¹ en moyenne.
- Une diminution significativement plus importante de la profondeur du défaut de respectivement 2.41 mm⁹² et de 2.67 mm⁹³ en moyenne, soit une augmentation du pourcentage de comblement de respectivement 46.46 points⁹⁴ et 53.85 points⁹⁵
- Une augmentation non significative du gain d'attache de respectivement 0.54 mm⁹⁶ et 0.34 mm⁹⁷ en moyenne.

Il est également à noter que Pradeep et al. ne mettent pas en évidence de différence significative dans les résultats cliniques et radiographiques à 9 mois entre l'utilisation du PRP et celle du PRF⁹⁸.

Tableau 2 : Changements (moyenne $\pm$ écart-type) dans les paramètres cliniques et radiographiques entre les groupes à 9 mois

Parameters	Test Group	Control Group	t*	P
PD (mm)	4.55 $\pm$ 1.87	3.21 $\pm$ 1.64	2.85	0.006 [†]
PAL gain (mm)	3.31 $\pm$ 1.76	2.77 $\pm$ 1.44	1.25	0.2143
GML (mm)	-0.10 $\pm$ 0.08	0.67 $\pm$ 0.46	6.45	<0.001 [†]
IBD depth reduction (mm)	-2.50 $\pm$ 0.78	-0.09 $\pm$ 0.11	16.18	<0.001 [†]
Bone defect fill (%)	48.26 $\pm$ 5.72	1.80 $\pm$ 1.56	41.46	<0.001 [†]

* Paired t test.

[†] Statistically significant at $P < 0.05$.

Source : Sharma et Pradeep, « Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin : a randomized controlled clinical trial », 2011.

⁹⁰ Sharma et Pradeep, « Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin : a randomized controlled clinical trial ».

⁹¹ Pradeep et al., « Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis : a randomized controlled clinical trial ».

⁹² Sharma et Pradeep, « Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin : a randomized controlled clinical trial ».

⁹³ Pradeep et al., « Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis : a randomized controlled clinical trial ».

⁹⁴ Sharma et Pradeep, « Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin : a randomized controlled clinical trial ».

⁹⁵ Pradeep et al., « Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis : a randomized controlled clinical trial ».

⁹⁶ Sharma et Pradeep, « Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin : a randomized controlled clinical trial ».

⁹⁷ Pradeep et al., « Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis : a randomized controlled clinical trial ».

⁹⁸ Pradeep et al.

Tableau 3 : Changements (moyenne $\pm$ écart-type) dans les paramètres cliniques et radiographiques entre les groupes à 9 mois

Parameters	PRF	PRP	OFD	P value	
Mean PD change (mm)	3.77 $\pm$ 1.19	3.77 $\pm$ 1.07	2.97 $\pm$ 0.93	PRF versus PRP PRF versus OFD PRP versus OFD	1.000 0.018* 0.018*
Mean CAL gain (mm)	3.17 $\pm$ 1.29	2.93 $\pm$ 1.08	2.83 $\pm$ 0.91	PRF versus PRP PRF versus OFD PRP versus OFD	0.717 0.508 0.940
Mean GML change (mm)	0.2 $\pm$ 0.71	0.1 $\pm$ 0.61	-0.27 $\pm$ 0.58	PRF versus PRP PRF versus OFD PRP versus OFD	0.832 0.021* 0.090
Mean IBD depth reduction (mm)	2.8 $\pm$ 0.89	2.7 $\pm$ 0.79	0.13 $\pm$ 1.46	PRF versus PRP PRF versus OFD PRP versus OFD	0.891 <0.001* <0.001*
Percentage of bone defect fill (%)	55.41 $\pm$ 11.39	56.85 $\pm$ 14.01	1.56 $\pm$ 15.12	PRF versus PRP PRF versus OFD PRP versus OFD	0.920 <0.001* <0.001*

* Denotes significant difference.

Source : Pradeep et al., « Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis : a randomized controlled clinical trial », 2012.

Avec le même protocole opératoire mais sur une population atteinte de parodontite agressive (Armitage, 1999), Bajaj et al. (2017) et Thorat et al. (2017) ont montré après respectivement 9 et 12 mois que la présence de L-PRF améliore significativement :

- La réduction des profondeurs de sondage de respectivement 1 mm⁹⁹ et 2.5 mm¹⁰⁰ en moyenne.
- Le gain d'attache de respectivement 1.07 mm¹⁰¹ et 3.67 mm¹⁰² en moyenne.
- La réduction de la profondeur du défaut de respectivement 1.39 mm¹⁰³ et 1.42 mm¹⁰⁴ en moyenne. Cela équivaut à un gain de pourcentage de comblement de respectivement 30.38 points¹⁰⁵ et 35.65 points¹⁰⁶.

⁹⁹ Bajaj et al., « Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of 3-wall intrabony defects in aggressive periodontitis : a randomized controlled clinical trial ».

¹⁰⁰ Thorat, Baghele, et Rakhewar, « Adjunctive effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects in localized aggressive periodontitis patients : a randomized controlled split-mouth clinical trial ».

¹⁰¹ Bajaj et al., « Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of 3-wall intrabony defects in aggressive periodontitis : a randomized controlled clinical trial ».

¹⁰² Thorat, Baghele, et Rakhewar, « Adjunctive effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects in localized aggressive periodontitis patients : a randomized controlled split-mouth clinical trial ».

¹⁰³ Bajaj et al., « Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of 3-wall intrabony defects in aggressive periodontitis : a randomized controlled clinical trial ».

¹⁰⁴ Thorat, Baghele, et Rakhewar, « Adjunctive effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects in localized aggressive periodontitis patients : a randomized controlled split-mouth clinical trial ».

¹⁰⁵ Bajaj et al., « Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of 3-wall intrabony defects in aggressive periodontitis : a randomized controlled clinical trial ».

¹⁰⁶ Thorat, Baghele, et Rakhewar, « Adjunctive effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects in localized aggressive periodontitis patients : a randomized controlled split-mouth clinical trial ».

On peut noter ici entre ces deux études des résultats comparables en termes de données radiologiques. Au niveau des données cliniques, elles semblent montrer toutes les deux une amélioration significative des paramètres mesurés mais d'amplitude différente, l'étude de Thorat et al. montrant des résultats supérieurs à ceux de Bajaj et al.

Patel et al. et Chatterjee et al. se sont également intéressés à la comparaison entre le traitement avec et sans PRF de LIO à 3 parois, d'au moins 3 mm associée à une profondeur d'au moins 6 mm et 5 mm respectivement chez des patients en bonne santé générale. Pour ces études, la distinction entre parodontite chronique et agressive (Armitage, 1999) n'a pas été faite. De plus, les protocoles chirurgicaux utilisés diffèrent de ceux utilisés dans les études citées précédemment. En effet, le L-PRF a seulement été foulé dans le défaut, sous forme de membrane pour Patel et al. et sous forme de caillot pour Chatterjee et al, sans couverture du défaut par une autre membrane.

Les résultats de ces études à respectivement 6, 9 et 12 mois¹⁰⁷ (cf. tableau 4) et à 9 mois¹⁰⁸ ont permis de mettre en évidence une amélioration significative, en présence de L-PRF :

- De la réduction de la profondeur de sondage de respectivement 1.9 mm¹⁰⁹ et 1.78 mm¹¹⁰ en moyenne à 9 mois.
- Du gain d'attache de respectivement 2.1 mm¹¹¹ et 2.43 mm¹¹² à en moyenne à 9 mois.
- De l'augmentation du pourcentage de comblement du défaut de respectivement 25.64 points¹¹³ et 18.87 points à 9 mois¹¹⁴.

¹⁰⁷ Patel et al., « Platelet-rich fibrin in regeneration of intrabony defects : a randomized controlled trial ».

¹⁰⁸ Chatterjee et al., « Treatment of periodontal intrabony defects using autologous platelet-rich fibrin and titanium platelet-rich fibrin : a randomized, clinical, comparative study ».

¹⁰⁹ Patel et al., « Platelet-rich fibrin in regeneration of intrabony defects : a randomized controlled trial ».

¹¹⁰ Chatterjee et al., « Treatment of periodontal intrabony defects using autologous platelet-rich fibrin and titanium platelet-rich fibrin : a randomized, clinical, comparative study ».

¹¹¹ Patel et al., « Platelet-rich fibrin in regeneration of intrabony defects : a randomized controlled trial ».

¹¹² Chatterjee et al., « Treatment of periodontal intrabony defects using autologous platelet-rich fibrin and titanium platelet-rich fibrin : a randomized, clinical, comparative study ».

¹¹³ Patel et al., « Platelet-rich fibrin in regeneration of intrabony defects : a randomized controlled trial ».

¹¹⁴ Chatterjee et al., « Treatment of periodontal intrabony defects using autologous platelet-rich fibrin and titanium platelet-rich fibrin : a randomized, clinical, comparative study ».

Tableau 4 : Paramètres cliniques et radiographiques dans les différents groupes à T0, 6mois, 9 mois et 12 mois

Parameters	Visit	Test Group	Control Group	P
PD (mm)	Baseline	8.3 ± 1.63	7.9 ± 1.19	0.54
	6 months	5.3 ± 0.48	6.8 ± 1.13	0.001
	9 months	4.5 ± 0.52	6.0 ± 0.81	0.001
	12 months	4.1 ± 0.31	5.5 ± 0.52	0.001
CAL (mm)	Baseline	7.1 ± 0.73	6.8 ± 1.13	0.46
	6 months	3.9 ± 0.56	5.9 ± 0.99	0.001
	9 months	3.5 ± 0.52	5.3 ± 0.82	0.001
	12 months	3.4 ± 0.69	4.7 ± 0.67	0.001
AF%	6 months	32.9 ± 8.68	7.3 ± 1.84	0.001
	9 months	42.04 ± 8.13	16.4 ± 7.3	0.001
	12 months	45.18 ± 7.57	21.6 ± 9.3	0.001

AF% = amount of fill percentage. $P \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Source : Patel et al., « Platelet-rich fibrin in regeneration of intrabony defects : a randomized controlled trial », 2017.

Patel et al. ont également évalué la cicatrisation post chirurgicale au moyen du Wound Healing Index (WHI). Un score de 1 (bonne cicatrisation) à 3 (mauvaise cicatrisation) est donné au site chirurgical en fonction de l'évaluation subjective de plusieurs paramètres : l'œdème, l'érythème, l'ouverture du lambeau, l'inconfort rapporté par le patient et la présence ou non de suppuration¹¹⁵. Ils ont ainsi mis en évidence un délai de cicatrisation plus rapide en présence de L-PRF. En effet, ils ont observé un pourcentage de site présentant un score de 1 au WHI significativement supérieur à 1 semaine en présence de L-PRF avec 100 % contre 38 %. A 14 jours cette différence est non significative avec 100 % en présence de L-PRF contre 70 % sans.

Chatterjee et al. ont dans leur étude utilisé le même protocole avec du T-PRF et du L-PRF. Ils ont ainsi mis en évidence une absence de différence significative dans les résultats obtenus avec l'utilisation de L-PRF ou de T-PRF pour le traitement de LIO à 3 parois.

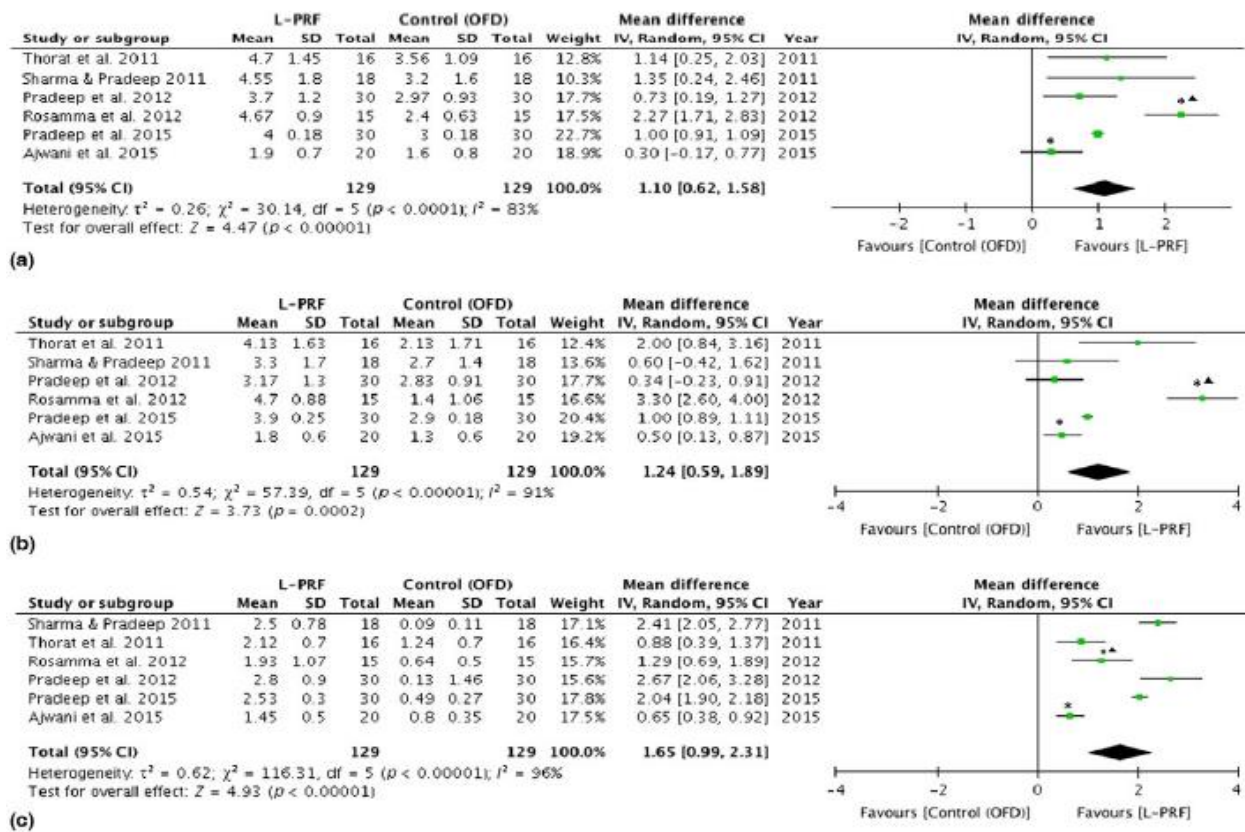
Les résultats de ces études sont repris par deux méta-analyses comparant le traitement de LIO par lambeau d'assainissement seul ou avec adjonction de L-PRF:

¹¹⁵ Huang et al., « The effect of platelet-rich plasma on the coronally advanced flap root coverage procedure: a pilot human trial ».

- Celle de Castro et al. en 2017, sur 6 études, a ainsi mis en évidence une différence significative en faveur de l'utilisation du L-PRF¹¹⁶ pour (cf. figure 19):
 - o La profondeur de sondage, avec une différence moyenne de 1.1 ± 0.5 mm ($p < 0.001$).
 - o Le niveau d'attache, avec une différence moyenne de 1.2 ± 0.7 mm ($p < 0.001$)
 - o Le comblement osseux :
 - En mm avec une différence moyenne de 1.7 ± 0.7 mm, ($p < 0.001$)
 - En pourcentages, avec une différence moyenne de 46 ± 13 points, ($p < 0.001$)

Figure 19 : Forest-plot comparant le traitement de lésions intra osseuses par lambeau d'assainissement ou par lambeau d'assainissement et apport de L-PRF

A : profondeur de sondage / B : niveau d'attache / C : comblement osseux du défaut

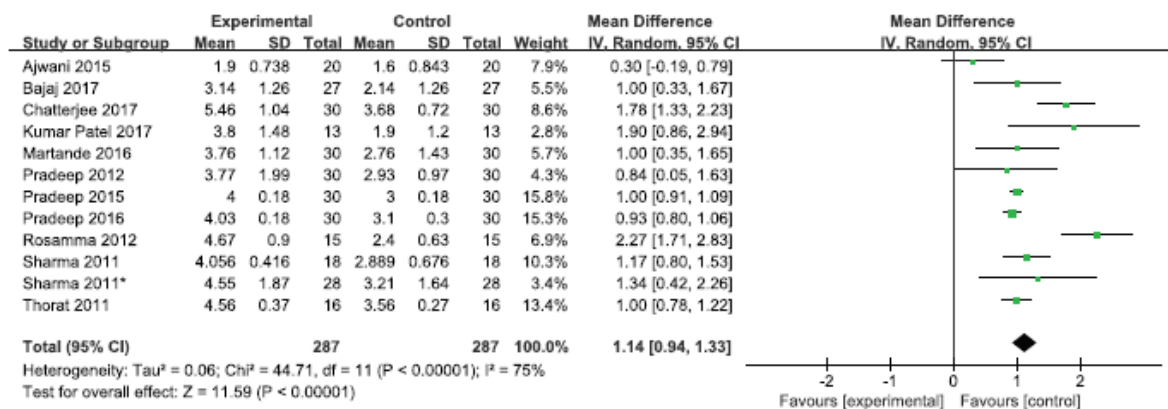


Source : Castro et al., « Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part a : intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis », 2017.

¹¹⁶ Castro et al., « Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part a : intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis ».

- Celle de Li et al., en 2019, sur 12 études, mettant également une différence significative en faveur de l'utilisation du PRF¹¹⁷ pour :
 - o La profondeur de sondage (cf. figure 20) avec une différence moyenne de 1.14 ± 0.2 mm, ($p < 0.00001$)

Figure 20 : Forest-plot comparant le traitement de lésions intra osseuses par lambeau d'assainissement ou par lambeau d'assainissement et apport de L-PRF pour la profondeur de sondage

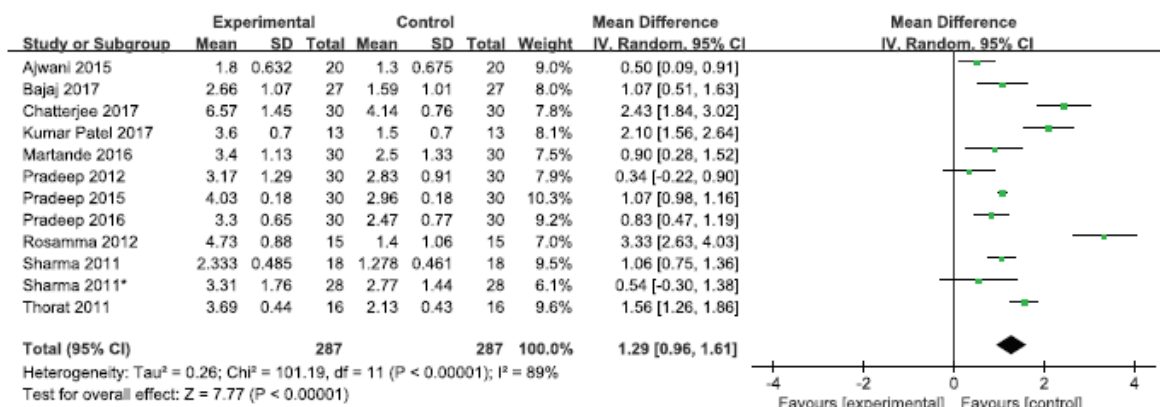


Source : Li et al., « Additive effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects : a prisma-compliant meta-analysis », 2019.

¹¹⁷ Li et al., « Additive effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects : a prisma-compliant meta-analysis ».

- Le niveau d'attache (cf. figure 21), avec une différence moyenne de 1.29 ± 0.3 mm, ($p < 0.00001$)

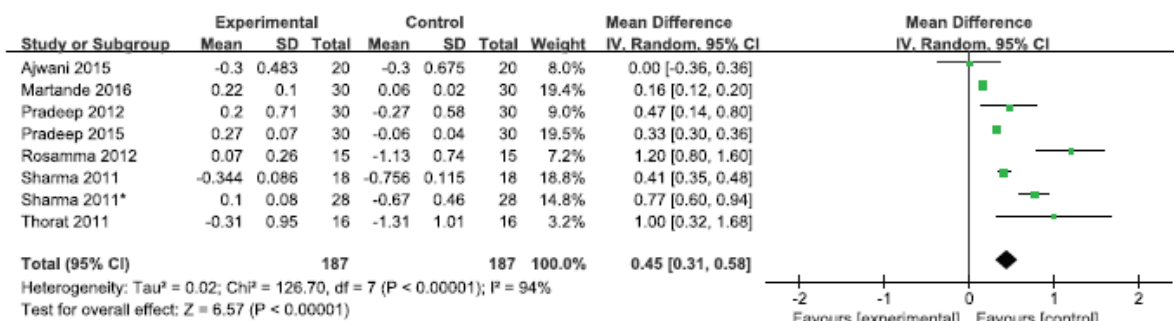
Figure 21 : Forest-plot comparant le traitement de lésions intra osseuses par lambeau d'assainissement ou par lambeau d'assainissement et apport de L-PRF pour la profondeur de sondage



Source : Li et al., « Additive effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects : a prisma-compliant meta-analysis », 2019.

- La limitation de la récession post opératoire (cf. figure 22) avec une différence moyenne de 0.45 ± 0.14 mm, ($p < 0.00001$)

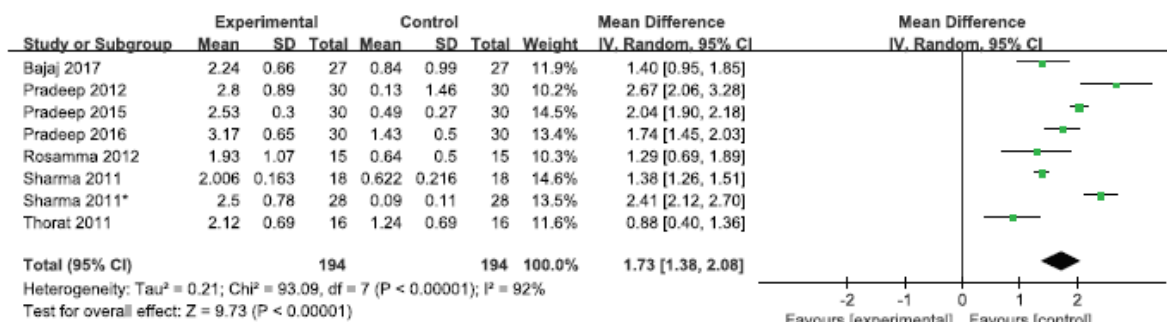
Figure 22 : Forest-plot comparant le traitement de lésions intra osseuses par lambeau d'assainissement ou par lambeau d'assainissement et apport de L-PRF pour le niveau de la gencive marginale



Source : Li et al., « Additive effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects : a prisma-compliant meta-analysis », 2019.

- La réduction de la profondeur du défaut (cf. figure 23), avec une différence moyenne de 1.73 ± 0.35 mm, ($p < 0.00001$)

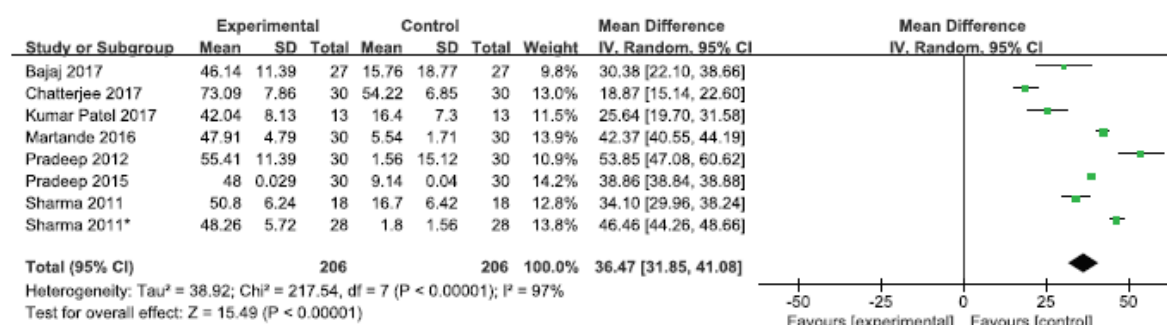
Figure 23 : Forest-plot comparant le traitement de lésions intra osseuses par lambeau d'assainissement ou par lambeau d'assainissement et apport de L-PRF pour la réduction de la profondeur du défaut



Source : Li et al., « Additive effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects : a prisma-compliant meta-analysis », 2019.

- Le pourcentage de comblement osseux (cf. figure 24) avec une différence moyenne de 36.47 ± 5 points, ($p < 0.00001$)

Figure 24 : Forest-plot comparant le traitement de lésions intra osseuses par lambeau d'assainissement ou par lambeau d'assainissement et apport de L-PRF pour le pourcentage de comblement osseux de la lésion



Source : Li et al. , « Additive effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects : a prisma-compliant meta-analysis », 2019.

On notera cependant que les résultats de ces méta analyses souffrent de taux d'hétérogénéité très importants.

Une étude comparant le traitement avec et sans L-PRF de LIO à 2 et 3 parois d'au moins 3mm de profondeur associées à des profondeurs de sondage d'au moins 5mm diffère des autres études en termes de résultats. Cette étude, menée par Ajwani et al. chez des patients sans pathologie systémique, comprend un protocole de traitement des LIO par lambeau d'assainissement suivi d'un comblement de la lésion par un caillot de L-PRF et le placement d'une membrane de L-PRF en couverture.¹¹⁸ 9 mois après la chirurgie, les auteurs mettent en évidence une absence de différence significative dans la réduction de la profondeur de sondage et le gain d'attache entre un traitement par lambeau d'assainissement seul et un traitement par lambeau d'assainissement avec apport de L-PRF. Un comblement osseux de la lésion significativement supérieur a cependant été observé, en accord avec les études précédentes, en présence de L-PRF.

L'adjonction de L-PRF à un lambeau d'assainissement dans le cadre du traitement des LIO semble donc apporter un bénéfice aussi bien concernant les paramètres cliniques comme la réduction de la profondeur de poche, le gain d'attache et le niveau de la gencive marginale que des paramètres radiographiques comme la réduction de la profondeur du défaut osseux et son comblement. A ce bénéfice sur la régénération de la lésion semble s'ajouter un bénéfice sur le délai de cicatrisation post chirurgicale des tissus mous.

3.2.2 Le traitement des lésions inter-radiculaires

Des études ont également été menées pour évaluer l'intérêt de l'ajout de PRF dans le traitement des lésions inter-radiculaires.

Ainsi, Sharma et Pradeep ont en 2011 effectué la comparaison entre un traitement par lambeau d'assainissement simple et un traitement par lambeau d'assainissement et comblement du défaut par un caillot de L-PRF. Le défaut a ensuite été recouvert par une membrane de L-PRF. Cette étude split-mouth a été réalisée chez des patients en bonne santé générale et présentant deux lésions de furcation bilatérales de classe II vestibulaires sur des premières molaires mandibulaires avec vitalité pulpaire associées à des profondeurs de sondage d'au moins 5mm en vertical et 3mm en horizontal. Les résultats à 9 mois post-traitement mettent en évidence une supériorité du traitement par L-PRF comparativement au groupe contrôle.¹¹⁹

¹¹⁸ Ajwani et al., « Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects ».

¹¹⁹ Sharma et Pradeep, « Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects : a randomized clinical trial ».

Le L-PRF augmente (cf. tableau 5) :

- La réduction de la profondeur de sondage avec une différence moyenne de 1.17 mm ($p < 0.05$).
- Le gain d'attache vertical (RVCAL) et horizontal (RHCAL) avec une différence moyenne de respectivement 1.1 mm et 0.78 mm ($p < 0.05$).
- La réduction de la profondeur du défaut de 1.38 mm, soit une amélioration du pourcentage de comblement osseux du défaut de 34.1 points. ($p < 0.05$).
- La stabilité du niveau gingival avec une diminution moyenne de la récession de 0.4 mm ($p < 0.05$).

Par ailleurs, dans le groupe L-PRF :

- 12 lésions sur 18 se sont fermées totalement
- 5 lésions sont passées en classe I
- Une seule lésion est restée en classe II
- Aucune lésion n'a évolué en lésion de classe III

Tableau 5 : Changements (moyenne $\pm$ écart-type) dans les paramètres cliniques et radiographiques entre les groupes à 9 mois

Parameter	Test Group	Control Group	t Value*	P Value
Mean PD change (mm)	4.056 $\pm$ 0.416	2.889 $\pm$ 0.676	38.845	<0.001 [†]
Mean RVCAL (mm)	2.333 $\pm$ 0.485	1.278 $\pm$ 0.461	44.796	<0.001 [†]
Mean RHCAL (mm)	2.667 $\pm$ 0.594	1.889 $\pm$ 0.758	11.732	0.002 [†]
Mean gingival margin level (mm)	0.344 $\pm$ 0.086	0.756 $\pm$ 0.115	148.236	<0.001 [†]
Mean bone defect depth (mm)	-2.006 $\pm$ 0.163	-0.622 $\pm$ 0.216	-21.726	<0.001 [†]
Bone defect fill (%)	50.8 $\pm$ 6.24	16.7 $\pm$ 6.42	-16.954	<0.001 [†]

* Paired t test.

[†] Statistically significant at $P < 0.05$.

Source : Sharma et Pradeep., « Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects : a randomized clinical trial », 2011.

Avec un protocole similaire Bajaj et al. (2013) ont effectué le même travail¹²⁰ dans une étude à design parallèle. À 9 mois, les résultats cliniques et radiographiques observés (cf. tableau 6) sont similaires à ceux obtenus par Sharma et Pradeep en 2011. Bajaj et al. ont également ajouté dans leur étude un groupe dans lequel les lésions ont été traitées par adjonction de PRP après lambeau d'assainissement.

¹²⁰ Bajaj et al., « Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects : a randomized controlled clinical trial ».

Les résultats obtenus à 9 mois dans ce groupe semblent légèrement inférieurs à ceux obtenus par le groupe PRF mais aucune différence significative n'a pu être mise en évidence.

Tableau 6 : Changements (moyenne $\pm$ écart-type) dans les paramètres cliniques et radiographiques entre les groupes à 9 mois

Table 3. Mean changes in the clinical and radiographic parameters over 9 mo period between the groups

	PRF	PRP	OFD	<i>p</i> value	
Mean PD change (mm)	4.29 $\pm$ 1.04	3.92 $\pm$ 0.93	1.58 $\pm$ 1.02	PRF vs. PRP	0.399
				PRF vs. OFD	< 0.001*
Mean RVCAL (mm)	2.87 $\pm$ 0.85	2.71 $\pm$ 1.04	1.37 $\pm$ 0.58	PRP vs. OFD	< 0.001*
				PRF vs. PRP	0.774
				PRF vs. OFD	< 0.001*
Mean RHCAL (mm)	2.75 $\pm$ 0.94	2.5 $\pm$ 0.83	1.08 $\pm$ 0.50	PRP vs. OFD	< 0.001*
				PRF vs. PRP	0.514
				PRF vs. OFD	< 0.001*
Mean gingival marginal level (mm)	0.17 $\pm$ 0.76	0.04 $\pm$ 0.62	-0.25 $\pm$ 0.61	PRP vs. OFD	< 0.001*
				PRF vs. PRP	0.794
				PRF vs. OFD	0.085
Mean bone defect depth (mm)	1.85 $\pm$ 0.49	1.77 $\pm$ 0.52	0.11 $\pm$ 0.03	PRP vs. OFD	0.291
				PRF vs. PRP	0.747
				PRF vs. OFD	< 0.001*
Bone defect fill (%)	44.01 $\pm$ 9.98	42.83 $\pm$ 11.15	2.78 $\pm$ 0.68	PRP vs. OFD	< 0.001*
				PRF vs. PRP	0.886
				PRF vs. OFD	< 0.001*
				PRP vs. OFD	< 0.001*

OFD, open flap debridement; PD, probing depth; PRF, platelet-rich fibrin; PRP, platelet-rich plasma; RHCAL, relative horizontal clinical attachment level; RVCAL, relative vertical clinical attachment level. *denotes statistically significant.

Source : Bajaj et al., « Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects : a randomized controlled clinical trial », 2013.

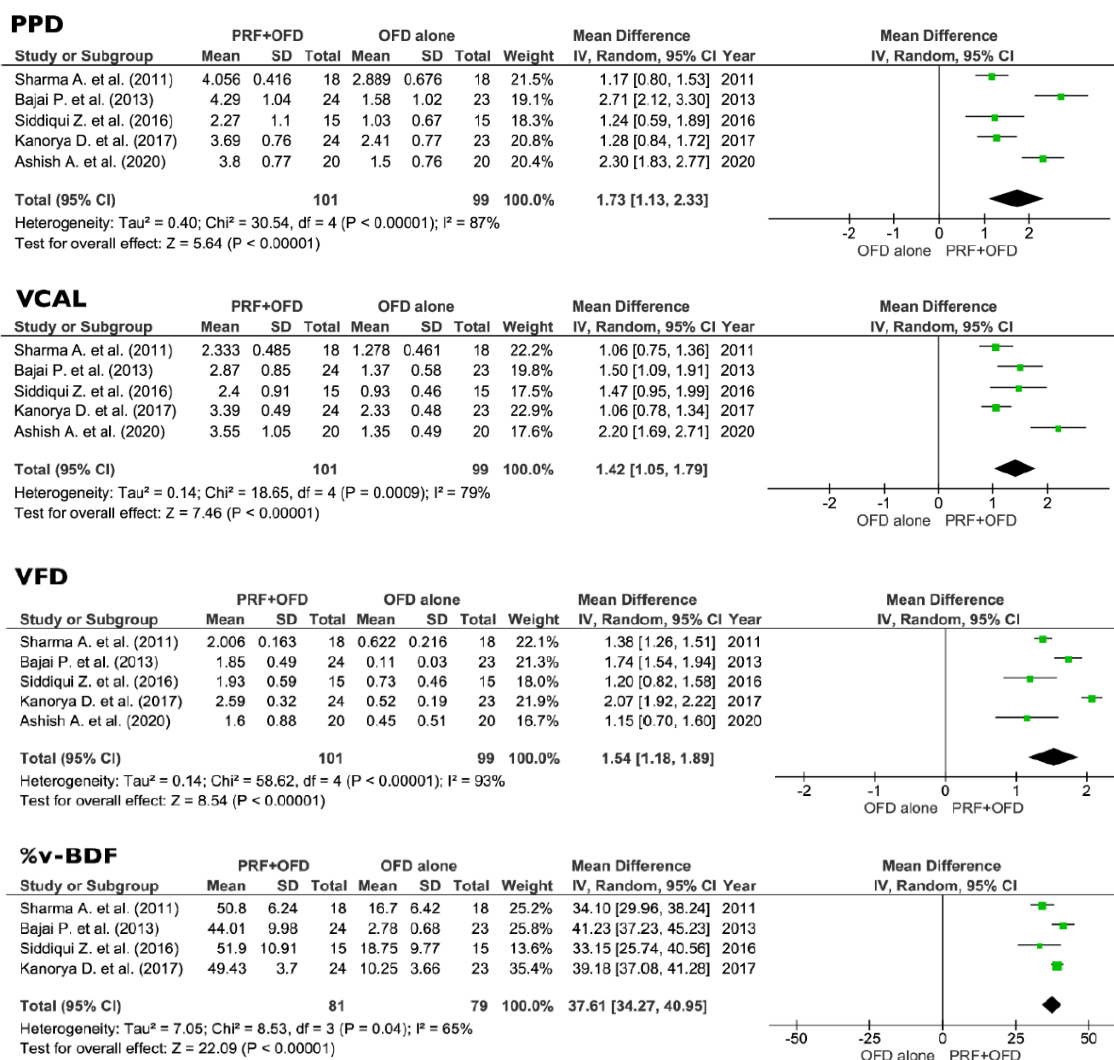
Ces deux études ont été incluses dans la méta-analyse réalisée par Tarallo et al. en 2020 évaluant l'intérêt de l'adjonction de L-PRF lors du traitement de lésions de furcation de classe II. Elle met en évidence une différence significative en faveur de l'utilisation du L-PRF par rapport au lambeau d'assainissement seul pour ¹²¹ (cf. figure 25):

- La réduction de la profondeur de sondage (PPD), avec une différence moyenne de 1.73 ± 0.6 mm
- Le gain d'attache vertical (VCAL) avec une augmentation moyenne de 1.42 ± 0.37 mm
- La réduction de la profondeur du défaut dans le sens vertical (VFD) avec une différence moyenne de 1.54 ± 0.35 mm soit un pourcentage de comblement de la lésion (%v-BDF) supérieur de 37.61 ± 3.3 points en moyenne.

¹²¹ Tarallo et al., « Use of platelet-rich fibrin in the treatment of grade 2 furcation defects : systematic review and meta-analysis ».

Figure 25 : Forest-plot comparant le traitement de lésions inter radiculaires de classe II par lambeau d'assainissement ou par lambeau d'assainissement et apport de L-PRF

PPD : profondeur de poche / VCAL : niveau d'attache vertical / VFD et %v-BDF : comblement osseux du défaut en mm et en pourcentages



Source : Tarallo et al., « Use of platelet-rich fibrin in the treatment of grade 2 furcation defects : systematic review and meta-analysis », 2020.

On notera cependant que cette méta-analyse n'a été effectuée que sur peu d'études ne comportant que peu de sites opérés et que les résultats souffrent de taux d'hétérogénéité élevés.

L'adjonction de L-PRF au traitement de LIR par lambeau d'assainissement semble donc apporter un bénéfice concernant la réduction de la profondeur de sondage, le gain d'attache ainsi que la réduction de la profondeur du défaut et son comblement.

3.3 Le L-PRF par rapport à d'autres matériaux

Le traitement actuel des LIO et LIR peut également comprendre l'adjonction de différents biomatériaux en fonction de la situation clinique. Ces biomatériaux comprennent l'os autogène ou allogène, les différents substituts osseux, et les dérivés de la matrice amélaire. Cette partie visera à synthétiser les données disponibles dans la littérature comparant le traitement de LIO par un lambeau d'assainissement avec adjonction de L-PRF par rapport aux traitements incluant les différents biomatériaux précédemment cités.

3.3.1 Le traitement des lésions intra-osseuses

3.3.1.1 Le L-PRF par rapport à l'os autogène

Le traitement des LIO à 3 parois par lambeau d'assainissement et adjonction d'un caillot de L-PRF foulé dans le défaut a été évalué par Mathur et al. en 2015 en comparaison avec un comblement du défaut après dégranulation par de l'os autogène cortical scrapé en apical du site opéré. Les résultats de cette étude montrent à 6 mois ¹²²:

- Une différence significative de 2.18 mm en moyenne en faveur du L-PRF pour la réduction de la profondeur du défaut, évalué sur radiographie rétroalvéolaire.
- Une absence de différence significative à 6 mois entre les deux protocoles pour les autres paramètres cliniques et radiologique.

Cependant, il est à noter que l'étude ne mentionne pas l'utilisation d'angulateurs personnalisés pour la prise des radiographies rétroalvéolaires. Par conséquent, il peut exister des imprécisions dans les résultats observés radiologiquement liées au protocole de mesure.

À 6 mois il ne semble donc pas y avoir de différence significative entre l'utilisation de L-PRF ou d'os autogène pour le traitement de LIO à 3 parois, sauf pour la réduction de la profondeur du défaut.

¹²² Mathur et al., « Evaluation of intrabony defects treated with platelet-rich fibrin or autogenous bone graft : a comparative analysis ».

3.3.1.2 Le L-PRF par rapport aux dérivés de la matrice amélaire (EMD)

Gupta et al. se sont intéressés en 2014 au traitement des LIO avec adjonction de L-PRF ou de dérivés de la matrice amélaire après dégranulation de la lésion. Pour le groupe L-PRF, un caillot de L-PRF a été foulé dans le défaut sans être recouvert par une membrane. Pour le groupe EMD, les dérivés de la matrice amélaire ont été placés sur la surface radiculaire après conditionnement de la surface pendant deux minutes avec un gel d'EDTA à 24 % suivi d'un rinçage au sérum physiologique. Les résultats du traitement à 6 mois post chirurgie montrent une amélioration significative du pourcentage de comblement du défaut en faveur des EMD, avec une différence moyenne de 10.65 points. Malgré une amélioration des autres paramètres cliniques et radiographiques dans les deux groupes, aucune différence significative entre les deux protocoles n'a pu être observée¹²³ (cf. tableau 7).

Les auteurs ne précisent cependant pas le type de LIO traitées, la seule information disponible dans l'article à ce sujet étant la prédominance de lésions à 3 parois, ni leur répartition dans les deux groupes. Le potentiel de régénération des deux groupes n'est donc peut-être pas identique, ce qui représente une limitation aux résultats présentés.

Tableau 7 : Comparaison des changements cliniques et radiographiques obtenus à 6 mois après lambeau d'assainissement et adjonction de L-PRF ou de dérivés de la matrice amélaire dans le défaut

Parameters	EMD Group	PRF Group	Difference	p-value
Clinical Parameters				
PPD	-1.8 ± 0.56	-1.8 ± 0.77	0.00 ± 0.25	0.902
CAL	-2.00 ± 0.53	-1.87 ± 0.92	-0.13 ± 0.27	0.461
Radiographic Parameters				
DR	-2.08 ± 0.78	-1.67 ± 1.17	-0.43 ± 0.36	0.126
%DR	-43.07 ± 12.21	-32.41 ± 14.61	-10.65 ± 4.92	0.019*
DW	-0.64 ± 0.34	-0.65 ± 0.28	0.013 ± 0.146	0.653
DA	-4.09° ± 1.8	-4.30° ± 5.76	0.21 ± 1.56	0.967

*Statistically significant. PPD, probing pocket depth; CAL, clinical attachment level; DR, defect resolution; %DR, percentage defect resolution; DW, defect width; DA, defect angle

Source : Gupta et al., « Efficacy of platelet-rich fibrin vs. enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects : a clinical and cone beam computed tomography study », 2014.

¹²³ Gupta et al., « Efficacy of platelet-rich fibrin vs. enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects : a clinical and cone beam computed tomography study ».

À 6 mois il ne semble donc pas y avoir de différence significative entre l'utilisation de L-PRF ou de dérivés de la matrice amélaire pour le traitement de LIO, sauf pour le pourcentage de comblement du défaut.

3.3.1.3 Le L-PRF par rapport à l'os allogénique

Une étude effectuée par Shah et al. en 2015 et citée dans la revue systématique de la littérature de Miron et al. en 2017¹²⁴ s'est intéressée à cette comparaison pour le traitement des LIO à deux ou trois parois. Le protocole utilisé implique la préparation de L-PRF. Les caillots obtenus ont été foulés dans le défaut (à raison de deux caillots par défaut) sans être recouverts par une membrane de L-PRF pour le groupe test. Les défauts contrôle ont quant à eux été comblés par de l'os allogénique lyophilisé déminéralisé (Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft ou DFDBA). Les résultats obtenus à 6 mois post chirurgie (cf. tableau 8) mettent en évidence une absence de différence significative dans les résultats cliniques et radiographiques entre le groupe L-PRF et le groupe os allogénique¹²⁵. On note que la diminution de la profondeur de sondage et l'augmentation du gain d'attache obtenus avec L-PRF sont du même ordre que celles obtenues dans les études citées en 3.2.1.

Tableau 8 : Comparaison des changements cliniques obtenus à 6 mois après lambeau d'assainissement et adjonction de L-PRF (groupe test) ou d'os allogénique (groupe contrôle) dans le défaut

	Mean±SD		P value
	Test	Control	
PD	3.67±0.69	3.70±0.68	0.57*
RAL	2.97±1.56	2.97±1.68	0.29*
GML	-0.42±1.38	-0.32±1.59	0.14*

*Not significant. SD – Standard deviation; PD – Probing depth;
RAL – Relative attachment level; GML – Gingival marginal level

Source : Shah et al., « Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal infrabony defects : a randomized controlled clinical study », 2015.

À 6 mois il ne semble donc pas y avoir de différence significative entre l'utilisation de L-PRF ou d'os allogénique pour le traitement de LIO à deux ou trois parois

¹²⁴ Miron et al., « Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry : a systematic review ».

¹²⁵ Shah et al., « Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal infrabony defects : a randomized controlled clinical study ».

Aucune information n'est actuellement disponible dans la littérature au sujet d'une comparaison directe entre un traitement chirurgical de LIO mettant en place un comblement du défaut après dégranulation par du L-PRF seul par rapport à un comblement avec un substitut osseux d'origine bovine seul.

3.3.2 Le traitement des lésions inter-radiculaires

Siddiqui et al. ont en 2016¹²⁶ évalué le traitement de LIR par L-PRF par rapport à un substitut osseux : le β Tri-Calcium-Phosphate (β -TCP). Cette étude a été réalisée sur des LIR de classe II d'au moins 3 mm de profondeur horizontale sur les molaires mandibulaires de patients sains, répartis en 3 groupes. Tous les patients ont reçu un traitement par lambeau d'assainissement, auquel a été adjoint un comblement de la lésion soit par un caillot de L-PRF foulé dans le défaut pour le groupe I, soit par β -TCP pour le groupe II. Les lésions incluses dans le groupe III n'ont pas été comblées.

A 6 mois de cette étude il n'y a pas de différence significative entre l'adjonction de L-PRF et de β -TCP pour le traitement des LIR de classe II des molaires mandibulaires (cf. tableau 9).

Les auteurs ont néanmoins mis en évidence une différence significative pour la réduction de la profondeur de sondage, le gain d'attache et le comblement du défaut en faveur du L-PRF et du β -TCP par rapport au lambeau d'assainissement seul.

¹²⁶ Siddiqui et al., « Comparative evaluation of platelet-rich fibrin versus beta-tri-calcium phosphate in the treatment of Grade II mandibular furcation defects using cone-beam computed tomography ».

Tableau 9 : Changements moyens dans les paramètres cliniques et radiologiques à 6 mois dans les 3 groupes

Groupe I (OFD + L-PRF) / Groupe II (OFD+ β -TCP) / Groupe III (OFD seul). *= différence significative par rapport au groupe III

	Groupe I (OFD + L-PRF)	Groupe II (OFD + β -TCP)	Groupe III (OFD seul)
Diminution moyenne de la Probing Pocket Depth (PPD)	2,27±1,10*	2,47±1,51*	1,03±0,67
Augmentation moyenne de VCAL	2,40±0,91*	2,53±0,83*	0,93±0,46
Augmentation moyenne de HCAL	2,40±1,06*	2,27±0,46*	0,73±0,46
Diminution moyenne de la profondeur horizontale du défaut	2,00±0,49*	2,08±0,69*	0,75±0,64
Diminution moyenne de la profondeur verticale du défaut	2,08±0,58*	1,85±0,77*	0,72±0,36

Source : Auteur, 2020, d'après Siddiqui et al., « Comparative evaluation of platelet-rich fibrin versus beta-tricalcium phosphate in the treatment of Grade II mandibular furcation defects using cone-beam computed tomography », 2016.

À 6 mois il ne semble donc pas y avoir de différence significative entre l'utilisation de L-PRF ou de β -TCP pour le traitement de LIR.

3.4 Le PRF en combinaison avec d'autres matériaux

L'intérêt de l'utilisation du L-PRF a donc été évalué en comparaison avec les biomatériaux utilisés plus couramment pour le traitement des LIO et des LIR. Certains auteurs se sont également intéressés à son utilisation en combinaison avec ces différents biomatériaux.

3.4.1 Le traitement des lésions intra-osseuses

3.4.1.1 L Le PRF en combinaison avec l'os autogène

Paolantonio et al. ont étudié en 2020 la combinaison du L-PRF avec de l'os autogène pour le traitement de LIO non favorables à la régénération. Des LIO à 1 paroi, 1 et 2 parois combinées, 2 parois pures, des lésions circonférentielles impliquant plus de 3 surfaces dentaires et des défauts larges ont été inclus. Les auteurs ont réalisé une étude de non-infériorité comparant le traitement de ces défauts par une combinaison de L-PRF et d'os autogène par rapport à un traitement utilisant une combinaison de dérivés de la matrice amélaire (EMD) et d'os autogène. L'os a été prélevé au bone scraper autour de la lésion traitée pour les deux groupes. Dans le groupe test, une membrane de L-PRF a été coupée et mélangée aux particules d'os autogène. L'ensemble a été foulé dans le défaut qui a ensuite été recouvert par deux membranes de L-PRF. Pour le groupe contrôle, l'EMD a été appliqué après préparation de la surface dentaire pendant 2 minutes par un gel d'EDTA à 24 % puis rinçage et séchage de cette surface. L'os autogène a ensuite été placé dans le défaut. Une dernière couche d'EMD a été placée sur la racine et les particules d'os au niveau coronaire avant fermeture du lambeau.

À 12 mois, la différence observée entre les deux groupes au niveau des paramètres cliniques (profondeur de sondage, gain d'attache et récession gingivale) et radiographiques (profondeur du défauts) était en dessous du seuil de non-infériorité fixé à 0.5 mm par les auteurs. Ils ont donc conclu à la non-infériorité du traitement par L-PRF + os autogène.

Cependant, les mesures prises dans cette étude le jour de la chirurgie et à la réévaluation à 12 mois n'ont pas été faites avec une cale de sondage, ce qui représente une limite aux résultats présentés.

La combinaison du L-PRF à l'os autogène ne semble pas être inférieure à celle des dérivés de la matrice amélaire à l'os autogène pour le traitement de LIO non favorables.

3.4.1.2 Le L-PRF en combinaison avec des dérivés de la matrice amélaire

L'effet de l'adjonction de L-PRF aux dérivés de la matrice amélaire a été évalué en 2016 par Aydemir Turkal et al. Cette étude split-mouth a été effectuée sur des patients en bonne santé générale présentant des LIO similaires bilatérales de 2 à 4 mm de largeur consécutives à une parodontite chronique (Armitage,1999). Le nombre de paroi des lésions n'est pas précisé dans cette étude. Chaque lésion a été traitée par application de dérivés de la matrice amélaire après dégranulation. Pour chaque patient, une des deux lésions a été recouverte par une membrane de L-PRF. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative entre les deux protocoles.

L'utilisation d'une membrane de L-PRF en couverture ne semble pas apporter de bénéfice au traitement d'une LIO par EMD.

D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer un éventuel bénéfice au traitement du défaut par un mélange de L-PRF et d'EMD n'utilisant pas le L-PRF uniquement en couverture.

3.4.1.3 Le PRF en combinaison avec des substituts osseux

3.4.1.3.1 Le L-PRF en combinaison avec un substitut osseux par rapport au substitut osseux seul

Si la littérature ne montre pas de supériorité franche des substituts osseux comparativement au L-PRF, on peut se demander si l'utilisation combinée du L-PRF et de substituts osseux améliorerait les résultats cliniques comparativement à leur utilisation individuelle. Certains auteurs ont donc évalué le bénéfice apporté par l'adjonction de L-PRF à un substitut osseux d'origine bovine¹²⁷ ou à de l'os allogénique (DFDBA)^{128,129}.

En 2017, Sezgin et al. ont ainsi réalisé une étude split-mouth comparant la combinaison du L-PRF avec un substitut osseux d'origine bovine (Bio-Oss) par rapport au même substitut osseux seul pour le traitement de LIO. L'étude inclus des défauts à 2 ou 3 parois d'au moins 3mm de profondeur associés à une profondeur de sondage d'au moins 6 mm consécutifs à une parodontite chronique (Armitage, 1999) chez des patients sans pathologie systémique. Après dégranulation, les défauts ont été comblés par un mélange d'un caillot de L-PRF coupé en morceaux avec du Bio-Oss puis recouverts par une membrane de L-PRF pour le groupe test. Les défauts inclus dans le groupe contrôle n'ont été comblés que par du Bio-Oss réhydraté au sérum physiologique.

A 6 mois, les auteurs ont mis en évidence une différence significative entre les deux groupes pour le gain d'attache avec une différence moyenne d'environ 1.2 mm en faveur de la combinaison L-PRF + Bio-Oss. Les autres paramètres cliniques et radiographiques étudiés n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes (cf. tableau 10).

¹²⁷ Sezgin et al., « Effects of platelet-rich fibrin on healing of intra-bony defects treated with anorganic bovine bone mineral ».

¹²⁸ Agarwal, Gupta, et Jain, « Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects : a randomized split mouth clinical trail ».

¹²⁹ Zhou et al., « Efficacy of adjunctive bioactive materials in the treatment of periodontal intrabony defects : a systematic review and meta-analysis ».

Tableau 10 : Mesures des différents paramètres cliniques et radiographiques étudiés à J0 et 6 mois pour les deux groupes

Parameter	Baseline	6 months	Difference	p-value
PD (mm)				
Test group	7.46 ± 1.19	2.53 ± 0.74*	4.93 ± 1.22	< 0.001
Control group	7.07 ± 1.03	2.86 ± 1.12*	4.21 ± 1.21	< 0.001
p-value	NS	NS	NS	
GR (mm)				
Test group	0.87 ± 0.91	1.33 ± 0.82	0.46 ± 0.83	NS
Control group	0.66 ± 0.72	1.60 ± 0.63*	0.94 ± 0.70	< 0.001
p-value	NS	NS	NS	-
CAL (mm)				
Test group	8.33 ± 1.76	3.86 ± 1.19*	4.47 ± 1.60*	< 0.001
Control group	7.73 ± 1.16	4.46 ± 1.35*	3.27 ± 1.34*	< 0.001
p-value	NS	NS	< 0.05	-
Vertical Bone Loss (mm)				
Test group	8.44 ± 2.13	4.08 ± 1.09*	4.36 ± 2.42	< 0.001
Control group	8 ± 1.71	4.06 ± 0.91*	3.94 ± 1.69	< 0.001
p-value	NS	NS	NS	-
Depth of the Defect (mm)				
Test group	4.33 ± 0.93	1.78 ± 0.39*	2.55 ± 1.15	< 0.001
Control group	3.64 ± 0.93	1.66 ± 0.42*	1.98 ± 0.80	< 0.001
p-value	NS	NS	NS	-
Defect Angle (°)				
Test group	37.87 ± 5.25	51.15 ± 4.02*	13.28 ± 8.27	< 0.001
Control group	41.37 ± 5.92	53.09 ± 4.03*	11.72 ± 6.83	< 0.001
p-value	NS	NS	NS	-

*statistically significant difference between the groups (p < 0.05)

Source : Sezgin et al., « Effects of platelet-rich fibrin on healing of intra-bony defects treated with anorganic bovine bone mineral », 2017.

Agarwal et al. (2016) se sont également intéressés, via une étude split-mouth, au traitement de LIO symétriques à 2 ou 3 parois, d'au moins 4 mm et associées à une profondeur de sondage d'au moins 6 mm sur des dents postérieures asymptomatiques chez des patients sans pathologie systémique. Le protocole opératoire utilisé est semblable à celui utilisé par Sezgin et al., mais avec de l'os allogénique (DFDBA) en combinaison avec le L-PRF par rapport à l'utilisation du DFDBA seul. La réévaluation à 12 mois a permis de mettre en évidence une différence significative en faveur de la combinaison L-PRF + substitut osseux allogénique pour (cf. tableau 11)¹³⁰ :

- La réduction de la profondeur de poche, avec une différence moyenne de 0.55 mm.
- Le gain d'attache, avec une augmentation moyenne de 1.12 mm.
- La stabilité du niveau de la gencive marginale, avec des récessions parodontales moins importantes de 0.53 mm en moyenne.

¹³⁰ Agarwal, Gupta, et Jain, « Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects : a randomized split mouth clinical trail ».

- La réduction de la profondeur du défaut avec une différence d'en moyenne 0.98 mm, soit une augmentation du pourcentage de comblement de la lésion d'environ 20 points.

Tableau 11 : Comparaison des changements cliniques et radiographiques obtenus à 12 mois après traitement

CEJ : Cemento-Enamel Junction / AC : Alveolar Crest / BD : point le plus profond du défaut osseux (Bone Defect)

	DFDBA/saline (changes in 12 months)	PRF/DFDBA (changes in 12 months)	p-value
	Mean	Mean	Mean
PPD	3.60 ± 0.51	4.15 ± 0.84	< 0.05**
CAL	2.61 ± 0.68	3.73 ± 0.74	< 0.001*
REC	-1.00 ± 0.61	-0.47 ± 0.56	0.001*
CEJ-AC	-0.26 ± 0.25 (-6.8 ± 7.6)%	-0.23 ± 0.25 (-6.4 ± 9.9)%	0.613NS
AC-BD	2.75 ± 0.57 (53.0 ± 8.5)%	3.73 ± 0.63 (70.3 ± 8.3)%	< 0.001*
CEJ-BD	2.49 ± 0.64 (27.2 ± 7.3)%	3.50 ± 0.67 (37.2 ± 7.1)%	< 0.001*
PI	0.03 ± 0.10	0.03 ± 0.11	0.885NS
BOP	0.07 ± 0.15	0.03 ± 0.08	0.320NS

**p < 0.05; significant; *p < 0.001; highly significant.
NS, non-significant.

Source : Agarwal et al., « Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects : a randomized split mouth clinical trail », 2016.

Ces chiffres étant les moyennes des mesures obtenues sur différents sites, les auteurs se sont également intéressés à la distribution des sites dans différentes tranches de gain d'attache et de comblement osseux, et ce pour les deux groupes. Ils ont ainsi observé une distribution plus importante vers les tranches de gain élevé pour le groupe L-PRF + substitut osseux allogénique que pour le groupe substitut osseux seul (cf. tableau 12).

Tableau 12 : Fréquence de distribution des sites opérés en fonction de leur gain d'attache et de leur comblement osseux

CAL change	Control group n (%)	Test group n (%)
≤ 2 mm	10 (33.3%)	—
> 2–3 mm	14 (46.7%)	9 (30%)
> 3–4 mm	6 (20%)	14 (46.7%)
> 4 mm	—	7 (23.3%)
CEJ-BD change (bone fill)		
≤ 2 mm	11 (36.7%)	—
> 2–3 mm	16 (53.3%)	12 (40%)
> 3–4 mm	3 (10%)	14 (46.7%)
> 4 mm	—	4 (13.3%)

Source : Agarwal et al., « Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects : a randomized split mouth clinical trial », 2016.

Une méta-analyse effectuée par Zhou et al. en 2018¹³¹ évalue également la combinaison du L-PRF avec un substitut osseux allogénique (DFBDA) par rapport au substitut osseux seul pour le traitement de LIO. Les résultats de cette méta-analyse ont mis en évidence, en présence de la combinaison L-PRF + substitut osseux allogénique :

- Une diminution significativement plus importante de la profondeur de sondage d'en moyenne 0.88 ± 0.47 mm.
- Une augmentation significative du gain d'attache d'en moyenne 1.61 ± 0.51 mm.
- Une diminution significativement plus importante des récessions parodontales post chirurgicales d'en moyenne 0.77 ± 0.46 mm.
- Une absence de différence significative entre les deux protocoles pour le comblement osseux de la lésion et pour la résorption de la crête osseuse.

Les auteurs se sont également intéressés au traitement de LIO par une combinaison de dérivés de la matrice amélaire (EMD) avec du DFDBA, en comparaison avec du DFBDA seul. La différence observée entre ces deux protocoles est non significative pour la réduction de la profondeur de poche, le gain d'attache, la diminution des récessions post opératoires et le comblement osseux de la lésion.

¹³¹ Zhou et al., « Efficacy of adjunctive bioactive materials in the treatment of periodontal intrabony defects : a systematic review and meta-analysis ».

L'adjonction de L-PRF à un substitut osseux pour le traitement de LIO à 2 ou 3 parois semble donc amener un bénéfice :

- pour le gain d'attache dans le cadre de la combinaison avec du Bio-Oss
- pour la réduction de la profondeur de sondage, le gain d'attache et la diminution des récessions post opératoires dans le cadre de la combinaison avec de l'os allogénique lyophilisé déminéralisé.

3.4.1.3.2 Le L-PRF en combinaison avec un substitut osseux par rapport au L-PRF seul

Lekovic et al. en 2012, Chandradas et al. en 2016 ainsi que Pradeep et al. en 2017 ont pour leur part évalué le bénéfice de l'adjonction d'un substitut osseux à l'utilisation de L-PRF. Ils ont utilisé respectivement des substituts osseux d'origine bovine et de l'hydroxyapatite.

L'étude de Lekovic et al., split-mouth, a été effectuée chez des patients en bonne santé générale et présentant des LIO à 2 ou 3 parois interproximales associées à des profondeurs de sondage d'au moins 6 mm. 5 patients sur les 17 inclus dans l'étude étaient fumeurs. Leur niveau d'intoxication tabagique n'est pas renseigné. Pour chaque patient un site a été traité par un mélange en proportions 1 : 1 de substitut osseux d'origine bovine et de fragments de caillot de L-PRF foulé dans le défaut puis recouvert par une membrane de L-PRF. L'autre site n'était traité que par des fragments de caillot de L-PRF foulés dans le défaut, puis recouverts par une membrane de L-PRF. Les résultats à 6 mois ont permis de mettre en évidence une différence significative en faveur de la combinaison L-PRF + substitut osseux d'origine bovine pour¹³² :

- La réduction de la profondeur de sondage, avec une différence moyenne de 1.09 mm.
- Le gain d'attache, avec une augmentation moyenne de 1.59 mm.
- La réduction de la profondeur du défaut avec une différence moyenne de 1.87 mm.

L'évolution du niveau de la gencive marginale ne montre pas de différence significative entre les deux groupes¹³³.

Les auteurs se sont également intéressés à la cicatrisation du site chirurgical qu'ils ont évalués grâce au Tissue Healing Index de Landry et al. Aucune différence significative n'a pu être observée entre les deux groupes¹³⁴.

¹³² Lekovic et al., « Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects ».

¹³³ Lekovic et al.

¹³⁴ Lekovic et al.

L'étude de Chandradas et al. en 2016 a également évalué le traitement de LIO par une combinaison de L-PRF avec un substitut osseux xénogénique d'origine bovine par rapport au L-PRF seul. Les défauts inclus dans l'étude sont des LIO (nombre de paroi non précisé) d'au moins 3 mm de profondeur associées à une profondeur de sondage d'au moins 5 mm. Après dégranulation, les défauts ont été comblés soit par un mélange de L-PRF avec le substitut osseux soit par du L-PRF seul. Aucun défaut n'a été recouvert par une membrane de L-PRF. A 9 mois, il existe une différence significative entre les deux groupes pour la réduction de la profondeur du défaut d'environ 1.02 mm en faveur de la combinaison L-PRF + substitut osseux. Les paramètres cliniques étudiés (réduction de la profondeur de sondage, gain d'attache et récessions post opératoires) ne présentent pas de différence significative entre les deux groupes.¹³⁵

L'étude de Pradeep et al. utilisant le même protocole opératoire que l'étude de Lekovic et al. mais avec de l'hydroxyapatite a été réalisée chez des patients sans pathologie systémique et présentant des LIO à 3 parois d'au moins 3 mm associées à des profondeurs de sondage d'au moins 5 mm consécutives à une parodontite chronique (Armitage, 1999). Les résultats à 9 mois ont mis en évidence une différence significative entre les deux groupes au niveau de la réduction de la profondeur du défaut avec une différence moyenne de 0.67 mm en faveur de la combinaison L-PRF + Hydroxyapatite. Les autres paramètres cliniques et radiographiques ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes.¹³⁶

Les résultats de Chandradas et al. et de Pradeep et al. diffèrent de ceux mis en évidence par Lekovic et al. Nous pouvons émettre l'hypothèse que cette différence peut être due soit à la différence de substitut osseux utilisé, soit à la sélection des défauts. En effet, Chandradas et al. ne précisent pas l'anatomie des défauts inclus dans l'étude. Pradeep et al. ont pour leur part inclus uniquement des LIO à 3 parois dont le potentiel de régénération est donc déjà très bon. Dans ce cas, il est possible que l'ajout de substitut osseux n'aient pas amélioré la situation puisque le caillot sanguin et le L-PRF étaient déjà très bien maintenus entre les 3 parois du défaut.

¹³⁵ Chandradas et al., « Efficacy of platelet rich fibrin in the treatment of human intrabony defects with or without bone graft ».

¹³⁶ Pradeep et al., « Platelet-rich fibrin combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis : a randomized controlled clinical trial ».

La littérature actuelle semble mettre en évidence que :

- L'adjonction de substitut osseux d'origine bovine au L-PRF pour le traitement de LIO à 2 ou 3 parois permette une meilleure réduction de la profondeur de sondage, un meilleur gain d'attache et un meilleur gain osseux.
- L'adjonction d'hydroxyapatite au L-PRF pour le traitement de LIO à 3 parois permette un meilleur gain osseux.

3.4.2 Le traitement des lésions inter-radicales

3.4.2.1 La combinaison du L-PRF avec un substitut osseux

Différents substituts osseux peuvent être utilisés en combinaison avec le L-PRF pour le traitement des lésions inter-radicales de classe II. Ces différentes combinaisons ont été évaluées par des études transversales.

3.4.2.1.1 La combinaison du L-PRF avec un substitut osseux allogénique

La combinaison du L-PRF avec un substitut osseux allogénique pour le traitement des lésions inter-radicales de classe II associées à une profondeur de sondage verticale d'au moins 5 mm et d'au moins 3 mm en horizontal chez des patients sains a également été évaluée.

Ainsi, Basireddy et al. ont évalué le bénéfice apporté par l'adjonction de L-PRF à un traitement avec utilisation d'os allogénique (DFDBA). Le L-PRF a ici été mélangé avec les particules de DFDBA avant d'être placé dans le défaut, sans membrane en couverture. Ils ont mis en évidence à 6 mois une différence significative en faveur de l'utilisation de la combinaison L-PRF + substitut allogénique pour le gain d'attache horizontal et le niveau de la gencive marginal. Les différences moyennes observées sont de 3.07 mm et de 0.58 mm respectivement. Aucune différence significative n'a cependant été observée pour la profondeur de sondage, le gain d'attache vertical et le comblement du défaut¹³⁷.

¹³⁷ Basireddy et al., « Demineralized freeze-dried bone allograft with or without platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects : a clinical and cone beam computed tomography study ».

Agarwal et al. ont choisi d'évaluer le bénéfice apporté par l'adjonction de DFDBA à un traitement comprenant l'utilisation de L-PRF. Le L-PRF a également été mélangé aux particules de DFDBA, ici en proportion 1 : 1. L'ensemble a été placé dans le défaut puis recouvert par une membrane de L-PRF. Ils ont mis en évidence à 9 mois une différence significative en faveur de la combinaison L-PRF + substitut osseux pour le gain osseux vertical avec une différence moyenne de 0.30 mm. Aucune différence significative n'a été observée pour tous les autres paramètres¹³⁸.

L'efficacité de la membrane de L-PRF en couverture du site après dégranulation et comblement d'une LIR de classe II par un substitut osseux allogénique (DFDBA) a également été évaluée par rapport à l'utilisation plus classique d'une membrane de collagène dans une étude split-mouth. Aucune différence significative n'a été observée pour tous les paramètres cliniques et radiographiques¹³⁹. La membrane de L-PRF semble donc exercer son effet plus par un rôle de barrière plutôt que par les produits cellulaires qu'elle contient.

3.4.2.1.2 La combinaison du L-PRF avec le β -TCP

La combinaison du L-PRF avec le β -TCP par rapport à l'utilisation du β -TCP seul a été évaluée par Rani et al. Cette étude a été menée sur des patients sains présentant des lésions de furcation de classe II (Glickman, 1974) associées à une profondeur de sondage horizontale d'au moins 3mm. Tous les défauts ont été comblés avec le β -TCP seul. Dans le groupe test, une membrane de L-PRF a été placée en couverture du défaut. L'étude n'a montré aucune différence significative à 6 mois entre les deux groupes pour tous les paramètres cliniques et radiologiques¹⁴⁰.

Tarallo et al. ont regroupé dans leur méta-analyse de 2020 les différents substituts osseux afin d'évaluer le bénéfice de l'adjonction de L-PRF à ces différents substituts osseux pour le traitement de LIR de classe II. Ils ont ainsi mis en évidence un bénéfice significatif à l'adjonction de L-PRF pour le gain d'attache vertical avec une différence moyenne de 0.71 ± 0.46 mm.

¹³⁸ Agarwal et al., « Platelet-rich fibrin in combination with decalcified freeze-dried bone allograft for the management of mandibular degree II furcation defect : a randomised controlled clinical trial ».

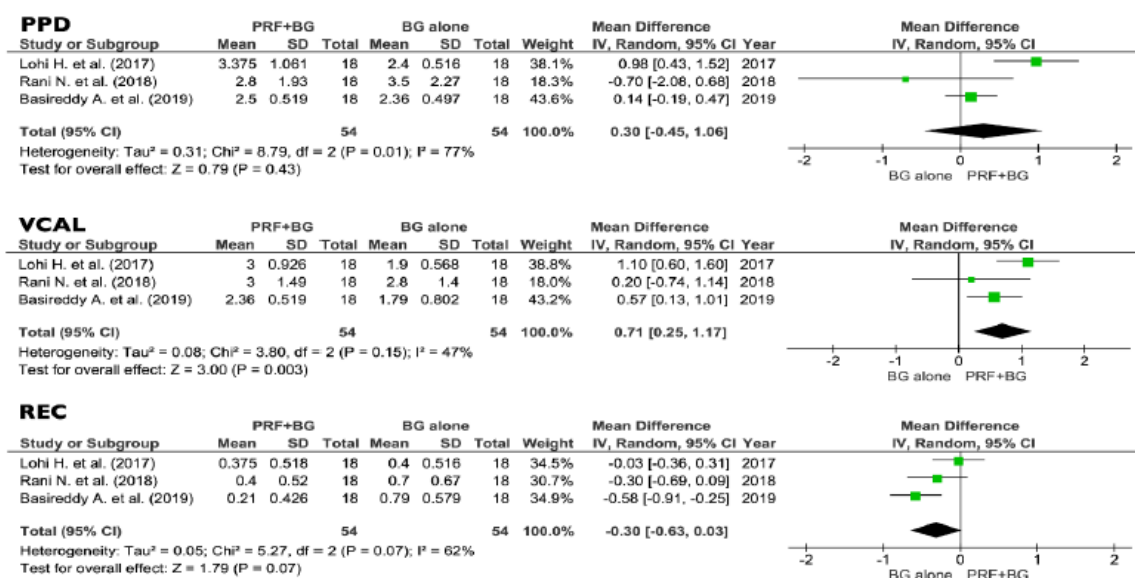
¹³⁹ Mehta, Deshpande, et Dandekar, « Comparative evaluation of platelet-rich fibrin membrane and collagen membrane along with demineralized freeze-dried bone allograft in grade ii furcation defects : a randomized controlled study ».

¹⁴⁰ Rani et al., « Evaluation of the relative efficacy of autologous platelet-rich fibrin membrane in combination with β -tricalcium phosphate (septodont- resorbable tissue replacement)TM alloplast versus β -TCP alloplast alone in the treatment of grade II furcation defects ».

Aucune différence significative n'a été observée pour la réduction de la profondeur de poche et la limitation de la récession post opératoire¹⁴¹ (cf. figure 26).

Figure 26 : Forest-plot comparant le traitement de lésions inter radiculaires de classe II par une combinaison de L-PRF et d'un substitut osseux par rapport à un substitut osseux seul

PPD : profondeur de sondage / VCAL : le gain d'attache verticale / REC : réduction de la récession postopératoire



Source : Tarallo et al., « Use of platelet-rich fibrin in the treatment of grade 2 furcation defects : systematic review and meta-analysis », 2020.

L'adjonction de L-PRF a un substitut osseux semble donc apporter un bénéfice au gain d'attache verticale pour le traitement de LIR de classe II.

Plus précisément, l'adjonction de L-PRF au DFDBA semble apporter un bénéfice qui doit être clarifié, les études présentées en 3.4.2.1.1 ne montrant pas les mêmes résultats au niveau des différents paramètres étudiés. Dans cette situation la membrane de L-PRF semble exercer son effet surtout par un rôle de barrière pour le traitement des LIR de classe II.

La membrane de L-PRF, placée en couverture du défaut, ne semble pas apporter de bénéfice au traitement par β -TCP d'une LIR de classe II.

D'autres études sont nécessaires pour évaluer le bénéfice de l'incorporation du L-PRF au β -TCP pour le comblement du défaut.

¹⁴¹ Tarallo et al., « Use of platelet-rich fibrin in the treatment of grade 2 furcation defects : systematic review and meta-analysis ».

Discussion

La littérature disponible montre que le L-PRF semble être en mesure d'améliorer les résultats cliniques et radiologiques du traitement chirurgical des LIO et des LIR. Ce bénéfice obtenu, en comparaison avec les protocoles sans L-PRF, se met en place dans les 6 premiers mois et est ensuite maintenu ¹⁴².

Cependant, ces résultats doivent être nuancés. En effet les études cliniques présentées dans ce manuscrit proviennent en très grande majorité de la même zone géographique, l'Inde, et le nombre de patients inclus dans chaque étude est faible. De plus, les protocoles opératoires utilisés sont parfois éloignés de ceux utilisés aujourd'hui en chirurgie régénérative, avec notamment des lambeaux sans préservation papillaire et l'utilisation de fils de soie de gros diamètre. Pour obtenir une validité externe, d'autres études confirmant ces résultats sont nécessaires. Un plus grand nombre de patient est à rechercher afin d'améliorer la puissance des études. On peut également supposer que l'amélioration des protocoles opératoires (réduction des incisions, utilisation de fils de suture monofilament et plus fins...) pourrait potentialiser les résultats mentionnés dans ces études.

D'autres biais existent dans les études traitant des lésions inter-radiculaires. En effet, bien que les auteurs précisent traiter des lésions de classe II, très peu d'informations concernant l'anatomie du défaut sont données. Or, la largeur du défaut, la hauteur du tronc radiculaire, la divergence des racines sont autant de paramètres pouvant influencer sur le débridement et sur l'espace de régénération et donc sur le résultat de la chirurgie. Si la distribution de dents plus difficiles à traiter n'est pas égale dans les différents groupes, les résultats peuvent être biaisés.

À l'issue de ce travail, de nombreuses interrogations persistent qui nécessitent d'être clarifiées afin d'optimiser l'utilisation de ce matériau.

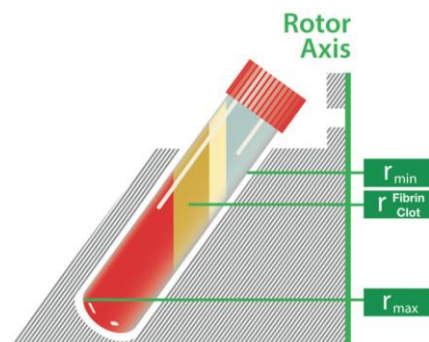
Premièrement, au niveau de la préparation du L-PRF. Il existe énormément de variations dans les protocoles utilisés pour la préparation des différentes formes de PRF. Ces variations concernent le temps de centrifugation, la vitesse de centrifugation mais aussi la centrifugeuse, le tout influant sur la RCF. La qualité de la centrifugeuse doit faire l'objet d'une vigilance particulière. En effet, certaines centrifugeuses créent beaucoup plus de vibrations que d'autres au cours de la centrifugation. Cela

¹⁴² Patel et al., « Platelet-rich fibrin in regeneration of intrabony defects : a randomized controlled trial ».

compromet la formation du réseau de fibrine et la viabilité des cellules au sein du PRF. L'aspect macroscopique du caillot obtenu (taille, densité) et les propriétés biologiques du produit final peuvent être altérés par une centrifugeuse de mauvaise qualité produisant des niveaux élevés de vibrations¹⁴³. Le calcul de la RCF peut également susciter des biais ou des erreurs de compréhension dans les études et altérer la reproductibilité des résultats. En effet, la RCF est dépendante du rayon entre le tube et le rotor de la centrifugeuse. Par conséquent, les tubes étant angulés dans les centrifugeuses, la RCF en haut du tube (RCF min), celle au niveau du caillot de fibrine (RCF clot) ou celle au bout du tube (RCF max) sont différentes (cf. figure 27). Ce paramètre n'est jamais précisé dans les articles. Miron et al. proposent donc, par souci d'homogénéisation et de reproductibilité, que les futures études sur le PRF mentionnent ¹⁴⁴:

- Le rayon entre le rotor et le caillot de PRF, ainsi que celui entre le rotor et le bout du tube.
- L'angulation entre les réceptacles des tubes et le rotor.
- Le nombre de RPM et le temps de centrifugation.
- La RCF en précisant l'endroit du tube où elle est calculée.
- La composition et la taille des tubes utilisés pour la préparation du PRF.
- Le modèle de la centrifugeuse.

Figure 27 : Localisation des différents endroits d'intérêt pour le calcul de la RCF



Source : Miron et al , « Standardization of relative centrifugal forces in studies related to platelet-rich fibrin », 2019.

¹⁴³ Dohan Ehrenfest et al., « The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane ».

¹⁴⁴ Miron et al., « Standardization of relative centrifugal forces in studies related to platelet-rich fibrin ».

Deuxièmement, des interrogations persistent sur l'utilisation du PRF sur le site chirurgical.

D'après les données *in vitro* présentées en 2.3.3, le L-PRF a un effet dose-dépendant sur la prolifération et la différenciation ostéoblastique et sur l'inhibition de l'ostéoclastogénèse. Aussi, multiplier le nombre de membranes potentialiserait la formation osseuse par cet effet dose-dépendant. Ces données *in vitro* nécessitent d'être démontré *in vivo*. Dans cette optique d'augmenter la disponibilité en cytokines, nous pouvons nous demander si l'utilisation d'un caillot entier non compressé est préférable à l'utilisation de plusieurs membranes, la compression en membrane d'un caillot de PRF entraînant la perte initiale de cytokines et de facteurs de croissance.

Une autre interrogation concerne le type de PRF à utiliser. En effet, si L'A-PRF semble relarguer *in vitro* plus de cytokines et de facteurs de croissance que le L-PRF, aucune donnée n'est disponible dans la littérature concernant son utilisation dans le cadre de la chirurgie parodontale. Des études comparant différents types de PRF seraient souhaitables.

La possibilité de multiplier le nombre de membranes sur le site opératoire et la disponibilité de nouvelles formes de PRF semblant relarguer des quantités plus importantes de cytokines et de facteurs de croissance amène des questions sur l'influence de ces concentrations élevées en produits cellulaires. Celle-ci pourrait être bénéfique, nulle, ou même néfaste s'il existe un seuil maximal en concentration de facteurs de croissance à ne pas dépasser. En effet, des cellules endothéliales de veines ombilicales humaines exposées *in vitro* à une quantité importante d'exsudat de L-PRF forment des tubes vasculaires mais de morphologie aberrante¹⁴⁵. L'impact *in vivo* de la concentration en produits cellulaires nécessite d'être étudié dans de futurs travaux.

Enfin, parmi les études s'intéressant au traitement des LIR, une seule nous renseigne sur la fermeture clinique des défauts. Or, c'est ce paramètre qui est déterminant dans l'amélioration du pronostic de la dent traitée. La fermeture complète des furcations en présence de PRF par rapport à des traitements sans PRF doit être étudiée plus spécifiquement afin de vérifier son intérêt.

Le L-PRF représente donc l'un des biomatériaux qu'il est possible d'utiliser dans le cadre du traitement chirurgical des lésions intra-osseuses et inter-radicales aux côtés des dérivés de la matrice amélaire,

¹⁴⁵ Ratajczak et al., « Angiogenic properties of "leukocyte- and platelet-rich fibrin" ».

de l'os autogène et des différents substituts osseux. L'adjonction de L-PRF au lambeau d'assainissement simple ou en combinaison avec d'autres biomatériaux pourrait apporter un bénéfice clinique significatif peu coûteux en ressources. En effet, la préparation du PRF ne demande que peu de temps supplémentaire. Environ 2 min sont nécessaires pour le prélèvement sanguin, puis 5 min pour la manipulation du PRF après la centrifugation qui se fait en parallèle de l'intervention et ne demande donc pas de temps supplémentaire. De plus, passé l'investissement nécessaire à l'acquisition du matériel requis pour la préparation du PRF, c'est un matériau peu coûteux pour le praticien et le patient comparativement aux biomatériaux plus classiques. Néanmoins, la nécessité d'une troisième personne présente au moment de l'intervention pour le prélèvement et la manipulation des tubes au cours de l'intervention afin que le praticien et l'aide opératoire puissent rester en conditions stériles représente une contrainte.

La littérature ne montre pas de différence significative à l'utilisation du L-PRF comparativement à celle des autres biomatériaux. De plus, les résultats présentés dans la partie 3 de ce travail sont du même ordre de grandeur que les résultats rapportés par la littérature pour l'utilisation de biomatériaux plus conventionnels :

- Pour les lésions intra-osseuses à 2 ou 3 parois, l'application de procédures de régénération, tous matériaux confondus, par rapport à un lambeau d'assainissement seul apporte un bénéfice significatif. Le gain d'attache est augmenté de 1.34 ± 0.39 mm, la réduction de la profondeur de sondage de 1.20 ± 0.35 mm et la réduction de la profondeur du défaut de 1.57 ± 0.9 mm. Plus précisément, l'application de dérivés de la matrice amélaire par rapport à un lambeau d'assainissement seul permet une augmentation significative du gain d'attache de 1.31 ± 0.55 mm, de la réduction de la profondeur de sondage de 1.04 ± 0.19 mm et de la profondeur du défaut de 1.70 ± 0.94 mm. Utilisés en combinaison avec un substitut osseux par rapport à un substitut osseux seul, les dérivés de la matrice amélaire permettent une augmentation significative du gain d'attache de 0.41 ± 0.28 mm, une réduction significativement plus importante de la profondeur de poche de 0.40 ± 0.25 mm et de la profondeur du défaut de 0.67 ± 0.27 mm. L'utilisation de substitut osseux xénoène déminéralisé d'origine bovine permet une augmentation significative du gain d'attache d'en moyenne 1.50 ± 0.84 mm et une réduction plus significativement plus importante de la profondeur de sondage d'en moyenne 1.13 ± 0.71 mm¹⁴⁶.
- De la même manière le L-PRF peut être utilisé dans le traitement des LIR de classe II. Il montre une amélioration des paramètres cliniques après chirurgie par rapport à un lambeau

¹⁴⁶ Nibali et al., « Regenerative surgery versus access flap for the treatment of intra-bony periodontal defects : a systematic review and meta-analysis ».

d'assainissement simple et des résultats comparables à ceux obtenus avec les biomatériaux conventionnels. L'application d'une thérapeutique de régénération, tous matériaux confondus, par rapport à un lambeau d'assainissement simple apporte un bénéfice clinique significatif. Le gain d'attache horizontal est augmenté significativement d'en moyenne $1.6 \pm 0.79\text{mm}$, le gain d'attache vertical de $1.34 \pm 0.74\text{mm}$ et la réduction de la profondeur de sondage de $1.29 \pm 0.97\text{ mm}$. Le protocole présentant les meilleurs résultats est l'utilisation de matériaux de comblement osseux. L'utilisation d'une technique de Régénération Tissulaire Guidée au moyen d'une membrane non résorbable combinée à un matériau de comblement osseux permet l'augmentation du gain d'attache de $2.49 \pm 0.05\text{ mm}$ par rapport au lambeau d'assainissement simple et ne présente pas de différence significative avec un protocole similaire utilisant une membrane résorbable.¹⁴⁷

La combinaison du L-PRF avec des biomatériaux soulève certaines interrogations. Il n'existe pas d'informations dans la littérature sur l'influence du ratio entre L-PRF et biomatériau pour ces traitements. Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer le potentiel impact de ce ratio.

Le temps de résorption de la membrane de L-PRF est une limitation à son utilisation pour préserver un volume de cicatrisation ou maintenir un matériau. En effet, dans un modèle *in vivo* sur des souris, les membranes de L-PRF sont résorbées en 2 à 3 semaines¹⁴⁸. Ce temps de résorption est inférieur à celui observé pour d'autres membranes collagéniques résorbables utilisées habituellement en Guided Bone Regeneration (GBR) qui présentent des résorptions complètes à partir de 4 semaines après implantation dans des défauts critiques de la calvaria chez le rat¹⁴⁹. La littérature ne présente pas de donnée au sujet du temps de résorption des membranes d'autres formes de PRF tel que l'A-PRF.

Enfin, une autre limite à l'utilisation du matériau est l'absence de preuve histologique, dans la littérature disponible à ce jour, de régénération des lésions. Le type de cicatrisation obtenu après l'adjonction de PRF au cours d'un traitement chirurgical de LIO ou de LIR doit donc être étudié afin de

¹⁴⁷ Jepsen et al., « Regenerative surgical treatment of furcation defects : a systematic review and bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials ».

¹⁴⁸ Gheno et al., « In vivo evaluation of the biocompatibility and biodegradation of a new denatured plasma membrane combined with liquid prf (alb-prf) ».

¹⁴⁹ Kozlovsky et al., « Bio-degradation of a resorbable collagen membrane (bio-gide®) applied in a double-layer technique in rats ».

déterminer si une régénération des différents composants du parodonte est obtenue ou si une réparation se met en place avec un épithélium de jonction long.

De nombreuses études sont encore nécessaires. Malgré un cout réduit et sa méthode d'obtention aisée et peu invasive, le fait qu'il n'ait pas de lien avec une firme commerciale pourrait constituer un frein à la réalisation des études nécessaires par absence de financement.

Conclusion

Le L-PRF, utilisé seul ou en combinaison avec d'autres biomatériaux, semble être en mesure d'améliorer les résultats du traitement chirurgical des lésions intra-osseuses à 2 ou 3 parois et des lésions inter-radiculaires de classe II. Son faible coût d'utilisation, sa disponibilité, son caractère complètement autologue, sa simplicité de mise en œuvre et ses propriétés biologiques sont autant d'atouts en sa faveur. Le L-PRF est donc un matériau prometteur mais très opérateur et protocole-dépendant dont l'utilisation en pratique quotidienne nécessite d'être optimisée. Les données disponibles dans la littérature restent insuffisantes à ce jour et nécessitent d'être renforcées par de nouvelles études.

Bibliographie

- Agarwal, A., N. D. Gupta, et A. Jain. « Platelet rich fibrin combined with decalcified freeze-dried bone allograft for the treatment of human intrabony periodontal defects : a randomized split mouth clinical trail ». *Acta odontologica scandinavica* 74, n° 1 (2016): 36-43. <https://doi.org/10.3109/00016357.2015.1035672>.
- Agarwal, A., R. G. Shiva Manjunath, P. Sethi, et G. Shiva Shankar. « Platelet-rich fibrin in combination with decalcified freeze-dried bone allograft for the management of mandibular degree II furcation defect : a randomised controlled clinical trial ». *Singapore dental journal*, 2020, 1-8. <https://doi.org/10.1142/S2214607519500032>.
- Ajwani, H., S. Shetty, D. Gopalakrishnan, R. Kathariya, A. Kulloli, R. S. Dolas, et A. R. Pradeep. « Comparative evaluation of platelet-rich fibrin biomaterial and open flap debridement in the treatment of two and three wall intrabony defects ». *Journal of international oral health* 7, n° 4 (2015): 32-37.
- Aydemir Turkal, H., S. Demirer, A. Dolgun, et H. G. Keceli. « Evaluation of the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to enamel matrix derivative in the treatment of intrabony defects. Six-month results of a randomized, split-mouth, controlled clinical study ». *Journal of clinical periodontology* 43, n° 11 (2016): 955-64. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12598>.
- Bajaj, P., E. Agarwal, N. S. Rao, S. B. Naik, A. R. Pradeep, N. Kalra, N. Priyanka, et M. Kumari. « Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of 3-wall intrabony defects in aggressive periodontitis : a randomized controlled clinical trial ». *Journal of periodontology* 88, n° 11 (2017): 1186-91. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.120661>.
- Bajaj, P., A. R. Pradeep, E. Agarwal, N. S. Rao, S. B. Naik, N. Priyanka, et N. Kalra. « Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects : a randomized controlled clinical trial ». *Journal of periodontal research* 48, n° 5 (2013): 573-81. <https://doi.org/10.1111/jre.12040>.
- Ball, S. G., C. A. Shuttleworth, et C. M. Kielty. « Platelet-derived growth factor receptors regulate mesenchymal stem cell fate : implications for neovascularization ». *Expert opinion on biological therapy* 10, n° 1 (2010): 57-71. <https://doi.org/10.1517/14712590903379510>.
- Basireddy, A., S. K. Prathypaty, D. B. Yendluri, et S. P. Potharaju. « Demineralized freeze-dried bone allograft with or without platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects : a clinical and cone beam computed tomography study ». *Journal of indian society of periodontology* 23, n° 3 (2019): 242-48. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_465_18.
- Castro, A. B., E. R. Herrero, V. Slomka, N. Pinto, W. Teughels, et M. Quirynen. « Antimicrobial capacity of leucocyte-and platelet rich fibrin against periodontal pathogens ». *Scientific reports* 9, n° 1 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44755-6>.
- Castro, A. B., N. Meschi, A. Temmerman, N. Pinto, P. Lambrechts, W. Teughels, et M. Quirynen. « Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part a : intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis ». *Journal of clinical periodontology* 44, n° 1 (2017): 67-82. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12643>.
- Chadwick, J. K., M. P. Mills, et B. L. Mealey. « Clinical and radiographic evaluation of demineralized freeze-dried bone allograft versus platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects in humans ». *Journal of periodontology* 87, n° 11 (2016): 1253-60. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160309>.
- Chandradas, N. D., S. Ravindra, V. M. Rangaraju, S. Jain, et S. Dasappa. « Efficacy of platelet rich fibrin in the treatment of human intrabony defects with or without bone graft : a randomized controlled trial ». *Journal of international society of preventive & community dentistry* 6, n° Suppl 2 (2018): S153-59. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.189753>.

- Chatterjee, A., A. R. Pradeep, V. Garg, S. Yajamanya, M. M. Ali, et V. S. Priya. « Treatment of periodontal intrabony defects using autologous platelet-rich fibrin and titanium platelet-rich fibrin : a randomized, clinical, comparative study ». *Journal of investigative and clinical dentistry* 8, n° 3 (2017). <https://doi.org/10.1111/jicd.12231>.
- Choukroun, J., A. Diss, A. Simonpieri, M. -O. Girard, C. Schoeffler, S. L. Dohan, A. J. J. Dohan, J. Mouhyi, et D. M. Dohan. « Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV : clinical effects on tissue healing ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 101, n° 3 (2006): 56-60. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.011>.
- . « Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part V : histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 101, n° 3 (2006): 299-303. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.012>.
- Choukroun, J., et S. Ghanaati. « 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 ». *European journal of trauma and emergency surgery* 44, n° 1 (2018): 87-95. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0767-9>.
- Cieslik-Bielecka, A., D. M. Dohan Ehrenfest, A. Lubkowska, et T. Bielecki. « Microbicidal properties of leukocyte- and platelet-rich plasma/fibrin (l-prp/l-prf) : new perspectives ». *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 26, n° 2 Suppl 1 (2012): 43S-52S.
- Dohan, D. M., J. Choukroun, A. Diss, S. L. Dohan, A. J. J. Dohan, J. Mouhyi, et B. Gogly. « Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part II : platelet-related biologic features ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 101, n° 3 (2006): 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.009>.
- . « Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part III : leucocyte activation : a new feature for platelet concentrates ? » *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 101, n° 3 (2006): 51-55. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.010>.
- Dohan Ehrenfest, D. M. « How to optimize the preparation of leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF, Choukroun's technique) clots and membranes : introducing the PRF Box ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 110, n°3 (2010): 275-8. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.05.048>.
- Dohan Ehrenfest, D. M., J. Choukroun, A. Diss, S. L. Dohan, A. J. J. Dohan, J. Mouhyi, et B. Gogly. « Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part I : technological concepts and evolution ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 101, n° 3 (2006): 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.008>.
- Dohan Ehrenfest, D. M., G. M. De Peppo, P. Doglioli, et G. Sammartino. « Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) : a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies ». *Growth factors* 27, n° 1 (2009): 63-69. <https://doi.org/10.1080/08977190802636713>.
- Dohan Ehrenfest, D. M., M. Del Corso, A. Diss, J. Mouhyi, et J. -B. Charrier. « Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane ». *Journal of periodontology* 81, n° 4 (2010): 546-55. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090531>.
- Dohan Ehrenfest, D. M., A. Diss, G. Odin, P. Doglioli, M. -P. Hippolyte, et J. -B. Charrier. « In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 108, n° 3 (2009): 341-52. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.04.020>.
- Dohan Ehrenfest, D. M., P. Doglioli, G. M. De Peppo, M. Del Corso, et J. -B. Charrier. « Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF) stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way ». *Archives of oral biology* 55, n° 3 (2010): 185-94. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.01.004>.

- Dohan Ehrenfest, D. M., N. R. Pinto, A. Pereda, P. Jiménez, M. Del Corso, B. -S. Kang, M. Nally, N. Lanata, H. -L. Wang, et M. Quirynen. « The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane ». *Platelets* 29, n° 2 (2018): 171-84. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293812>.
- El Bagdadi, K., A. Kubesch, X. Yu, S. Al-Maawi, A. Orlowska, A. Dias, P. Booms, et al. « Reduction of relative centrifugal forces increases growth factor release within solid platelet-rich-fibrin (PRF)-based matrices: a proof of concept of LSCC (low speed centrifugation concept) ». *European journal of trauma and emergency surgery*, 45 n°3 (2017):467-79. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0785-7>.
- Fujioka-Kobayashi, M., R. J. Miron, M. Hernandez, U. Kandalam, Y. Zhang, et J. Choukroun. « Optimized platelet-rich fibrin with the low-speed concept : growth factor release, biocompatibility, and cellular response ». *Journal of periodontology* 88, n° 1 (2017): 112-21. <https://doi.org/10.1902/jop.2016.160443>.
- Ghanaati, S., P. Booms, A. Orlowska, A. Kubesch, J. Lorenz, J. Rutkowski, C. Landes, R. Sader, C. J. Kirkpatrick, et J. Choukroun. « Advanced platelet-rich fibrin : a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells ». *The journal of oral implantology* 40, n° 6 (2014): 679-89. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-14-00138>.
- Gheno, E., C. F. A. B. Mourão, R. C. Mello-Machado, E. S. Lourenço, R. J. Miron, K. F. F. Catarino, A. T. Alves, G. G. Alves, et M. D. Calasans-Maia. « In vivo evaluation of the biocompatibility and biodegradation of a new denatured plasma membrane combined with liquid prf (alb-prf) ». *Platelets*, 2020, 1-13. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1775188>.
- Green, R. J., M. L. Usui, C. E. Hart, W. F. Ammons, et A. S. Narayanan. « Immunolocalization of Platelet-Derived Growth Factor A and B Chains and PDGF- α and β Receptors in Human Gingival Wounds ». *Journal of Periodontal Research* 32, n° 2 (1997): 209-14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1997.tb00526.x>.
- Gupta, S. J., R. Jhingran, V. Gupta, V. K. Bains, R. Madan, et I. Rizvi. « Efficacy of platelet-rich fibrin vs. enamel matrix derivative in the treatment of periodontal intrabony defects : a clinical and cone beam computed tomography study ». *Journal of the international academy of periodontology* 16, n° 3 (2014): 86-96.
- Huang, L. -H., R. E. F. Neiva, S. E. Soehren, W. V. Giannobile, et H. -L. Wang. « The effect of platelet-rich plasma on the coronally advanced flap root coverage procedure: a pilot human trial ». *Journal of periodontology* 76, n° 10 (2005): 1768-77. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.10.1768>.
- Jepsen, S., S. Gennai, J. Hirschfeld, Z. Kalemaj, J. Buti, et F. Graziani. « Regenerative surgical treatment of furcation defects : a systematic review and bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials ». *Journal of clinical periodontology* 47 Suppl 22 (2020): 352-74. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13238>.
- Kargarpour, Z., J. Nasirzade, F. J. Strauss, F. Di Summa, S. Hasannia, H. -D. Müller, et R. Gruber. « Platelet-rich fibrin suppresses in vitro osteoclastogenesis ». *Journal of periodontology* 91, n° 3 (2020): 413-21. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0109>.
- Kobayashi, E., L. Flückiger, M. Fujioka-Kobayashi, K. Sawada, A. Sculean, B. Schaller, et R. J. Miron. « Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF ». *Clinical oral investigations* 20, n° 9 (2016): 2353-60. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1719-1>.
- Kozlovsky, A., G. Aboodi, O. Moses, H. Tal, Z. Artzi, M. Weinreb, et C. E. Nemcovsky. « Bio-degradation of a resorbable collagen membrane (bio-gide®) applied in a double-layer technique in rats ». *Clinical oral implants research* 20, n° 10 (2009): 1116-23. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01740.x>.
- Landry, R. G., R. S. Turnbull, et T. Howley. « Effectiveness of benzydame HCl in the treatment of periodontal post-surgical patients. » *Res Clin Forums.*, n° 10 (1988): 105-18.

- Lanir, N., P. S. Ciano, L. Van de Water, J. McDonagh, A. M. Dvorak, et H. F. Dvorak. « Macrophage migration in fibrin gel matrices. II. Effects of clotting factor XIII, fibronectin, and glycosaminoglycan content on cell migration. » *The journal of immunology* 140, n° 7 (1988): 2340-49.
- Lekovic, V., I. Milinkovic, Z. Aleksic, S. Jankovic, P. Stankovic, E. B. Kenney, et P. M. Camargo. « Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects ». *Journal of periodontal research* 47, n° 4 (2012): 409-17. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2011.01446.x>.
- Li, A., H. Yang, J. Zhang, S. Chen, H. Wang, et Y. Gao. « Additive effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects : a prisma-compliant meta-analysis ». *Medicine* 98, n° 11 (2019). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014759>.
- Mathur, A., V. K. Bains, V. Gupta, R. Jhingran, et G. P. Singh. « Evaluation of intrabony defects treated with platelet-rich fibrin or autogenous bone graft : a comparative analysis ». *European journal of dentistry* 9, n° 1 (2015): 100-108. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.149653>.
- Mehta, D. B., N. C. Deshpande, et S. A. Dandekar. « Comparative evaluation of platelet-rich fibrin membrane and collagen membrane along with demineralized freeze-dried bone allograft in grade ii furcation defects : a randomized controlled study ». *Journal of indian society of periodontology* 22, n° 4 (2018): 322-27. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_310_17.
- Miron, R. J., N. R. Pinto, M. Quirynen, et S. Ghanaati. « Standardization of relative centrifugal forces in studies related to platelet-rich fibrin ». *Journal of periodontology* 90, n° 8 (2019): 817-20. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0553>.
- Miron, R. J., G. Zucchelli, M. A. Pikos, M. Salama, S. Lee, V. Guillemette, M. Fujioka-Kobayashi, et al. « Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry : a systematic review ». *Clinical oral investigations* 21, n° 6 (2017): 1913-27. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2133-z>.
- Mudalal, M., X. Sun, X. Li, et Y. Zhou. « The evaluation of leukocyte-platelet rich fibrin as an anti-inflammatory autologous biological additive. A novel in vitro study ». *Saudi medical journal* 40, n° 7 (2019): 657-68. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.7.24302>.
- Nasirzade, J., Z. Kargarpour, S. Hasannia, F. J. Strauss, et R. Gruber. « Platelet-rich fibrin elicits an anti-inflammatory response in macrophages in vitro ». *Journal of periodontology* 91, n° 2 (2020): 244-52. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0216>.
- Nehls, V., et R. Herrmann. « The configuration of fibrin clots determines capillary morphogenesis and endothelial cell migration ». *Microvascular research* 51, n° 3 (1996): 347-64. <https://doi.org/10.1006/mvre.1996.0032>.
- Nibali, L., V. P. Koidou, M. Nieri, L. Barbato, U. Pagliaro, et F. Cairo. « Regenerative surgery versus access flap for the treatment of intra-bony periodontal defects : a systematic review and meta-analysis ». *Journal of clinical periodontology* 47, n° S22 (2019): 320-51. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13237>.
- O'Connell, S. M. « Safety issues associated with platelet-rich fibrin method ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 103, n° 5 (2007): 587; author reply 587-593. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.03.017>.
- Paolantonio, M., M. Di Di Tullio, M. Giraudi, L. Romano, L. Secondi, G. Paolantonio, F. Graziani, A. Pilloni, P. De Ninis, et B. Femminella. « Periodontal regeneration by leukocyte and platelet-rich fibrin with autogenous bone graft versus enamel matrix derivative with autogenous bone graft in the treatment of periodontal intrabony defects : a randomized non-inferiority trial ». *Journal of periodontology* n/a, n° n/a (2020). <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0533>.
- Patel, G. K., S. S. Gaekwad, S. K. Gujjari, et S. C. V. Kumar. « Platelet-rich fibrin in regeneration of intrabony defects : a randomized controlled trial ». *Journal of periodontology* 88, n° 11 (2017): 1192-99. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.130710>.
- Pradeep, A. R., P. Bajaj, N. S. Rao, E. Agarwal, et S. B. Naik. « Platelet-rich fibrin combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis : a randomized controlled clinical trial ». *Journal of periodontology* 88, n° 12 (2017): 1288-96. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110722>.

- Pradeep, A. R., N. S. Rao, E. Agarwal, P. Bajaj, M. Kumari, et S. B. Naik. « Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis : a randomized controlled clinical trial ». *Journal of periodontology* 83, n° 12 (2012): 1499-1507. <https://doi.org/10.1902/jop.2012.110705>.
- Rani, N., S. Kaushal, S. Singh, Nandlal, M. A. Khan, et A. K. Pathak. « Evaluation of the relative efficacy of autologous platelet-rich fibrin membrane in combination with β -tricalcium phosphate (septodont- resorbable tissue replacement)TM alloplast versus β -TCP alloplast alone in the treatment of grade II furcation defects ». *National journal of maxillofacial surgery* 9, n° 2 (2018): 196-204. https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_68_17.
- Ratajczak, J., T. Vanganswinkel, P. Gervois, G. Merckx, P. Hilken, M. Quirynen, I. Lambrichts, et A. Bronckaers. « Angiogenic properties of “leukocyte- and platelet-rich fibrin” ». *Scientific reports* 8, n° 1 (2018): 14632. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32936-8>.
- Sanz, M., D. Herrera, M. Kebschull, I. Chapple, S. Jepsen, T. Beglundh, A. Sculean, et M. S. Tonetti. « Treatment of stage I–III periodontitis—the efp s3 level clinical practice guideline ». *Journal of clinical periodontology* 47, n° S22 (2020): 4-60. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13290>.
- Sezgin, Y., A. Uraz, I. L. Taner, et R. Çulhaoğlu. « Effects of platelet-rich fibrin on healing of intra-bony defects treated with anorganic bovine bone mineral ». *Brazilian oral research* 31 (2017). <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0015>.
- Shah, M., J. Patel, D. Dave, et S. Shah. « Comparative evaluation of platelet-rich fibrin with demineralized freeze-dried bone allograft in periodontal infrabony defects : a randomized controlled clinical study ». *Journal of indian society of periodontology* 19, n° 1 (2015): 56-60. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.145803>.
- Shah, R., T. M. Gowda, R. Thomas, T. Kumar, et D. S. Mehta. « Biological activation of bone grafts using injectable platelet-rich fibrin ». *The journal of prosthetic dentistry* 121, n° 3 (2019): 391-93. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2018.03.027>.
- Sharma, A., et A. R. Pradeep. « Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects : a randomized clinical trial ». *Journal of periodontology* 82, n° 10 (2011): 1396-1403. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.100731>.
- . « Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin : a randomized controlled clinical trial ». *Journal of periodontology* 82, n° 12 (2011): 1705-12. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110075>.
- Siddiqui, Z. R., R. Jhingran, V. K. Bains, R. Srivastava, R. Madan, et I. Rizvi. « Comparative evaluation of platelet-rich fibrin versus beta-tri-calcium phosphate in the treatment of Grade II mandibular furcation defects using cone-beam computed tomography ». *European journal of dentistry* 10, n° 4 (2016): 496-506. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.195160>.
- Su, C. Y., Y. P. Kuo, Y. H. Tseng, C. -H. Su, et T. Burnouf. « In vitro release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF) : a proposal to optimize the clinical applications of PRF ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology* 108, n° 1 (2009): 56-61. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.02.004>.
- Tang, Y. -Q., M. R. Yeaman, et M. E. Selsted. « Antimicrobial peptides from human platelets ». *Infection and immunity* 70, n° 12 (2002): 6524-33. <https://doi.org/10.1128/iai.70.12.6524-6533.2002>.
- Tarallo, F., L. Mancini, L. Pitzurra, S. Bizzarro, M. Tepedino, et E. Marchetti. « Use of platelet-rich fibrin in the treatment of grade 2 furcation defects : systematic review and meta-analysis ». *Journal of clinical medicine* 9, n° 7 (2020). <https://doi.org/10.3390/jcm9072104>.
- Tatullo, M., M. Marrelli, M. Cassetta, A. Pacifici, L. V. Stefanelli, S. Scacco, G. Dipalma, L. Pacifici, et F. Inchingolo. « Platelet rich fibrin (P.R.F.) in reconstructive surgery of atrophied maxillary bones : clinical and histological evaluations ». *International journal of medical sciences* 9, n° 10 (2012): 872-80. <https://doi.org/10.7150/ijms.5119>.
- Thorat, M., O. N. Baghele, et P. S. Rakhewar. « Adjunctive effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony defects in localized aggressive periodontitis patients : a randomized controlled split-mouth clinical trial ». *The international journal of periodontics & restorative dentistry* 37, n° 6 (2017): 302-9. <https://doi.org/10.11607/prd.2972>.

- Tunalı, M., H. Özdemir, Z. Küçükodacı, S. Akman, E. Yaprak, H. Toker, et E. Fıratlı. « A novel platelet concentrate : titanium-prepared platelet-rich fibrin ». *Biomed research international* 2014 (2014). <https://doi.org/10.1155/2014/209548>.
- Wang, Z., M. Mudalal, Y. Sun, Y. Liu, J. Wang, Y. Wang, X. Sun, et Y. Zhou. « The effects of leukocyte-platelet rich fibrin (L-PRF) on suppression of the expressions of the pro-inflammatory cytokines, and proliferation of schwann cell, and neurotrophic factors ». *Scientific reports* 10, n° 1 (2020): 2421. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59319-2>.
- Zhang, J., C. Yin, Q. Zhao, Z. Zhao, J. Wang, R. J. Miron, et Y. Zhang. « Anti-inflammation effects of injectable platelet-rich fibrin via macrophages and dendritic cells ». *Journal of biomedical materials research. Part a*, 2019. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36792>.
- Zhou, S., C. Sun, S. Huang, X. Wu, Y. Zhao, C. Pan, H. Wang, J. Liu, Q. Li, et Y. Kou. « Efficacy of adjunctive bioactive materials in the treatment of periodontal intrabony defects : a systematic review and meta-analysis ». *Biomed research international*, 2018, 8670832. <https://doi.org/10.1155/2018/8670832>.
- Zhou, T., H. -W. Yang, Z. -W. Tian, Y. Wang, X. -S. Tang, et J. -Z. Hu. « Effect of choukroun platelet-rich fibrin combined with autologous micro-morselized bone on the repair of mandibular defects in rabbits ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 76, n° 1 (2018): 221-28. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.031>.

Table des figures

Figure 1 : Schéma et photographie du tube obtenu après centrifugation pour la préparation du PRF .	4
Figure 2 : PRF prélevé après centrifugation. Section de la partie comportant les hématies.....	5
Figure 3 : schéma des différentes phases du PRF prélevé	6
Figure 4 : Trois membranes obtenues par compression à partir de caillots de L-PRF	7
Figure 5 : Tube de i-PRF.....	9
Figure 6 : Diminution de la concentration en cytokines dans le milieu de culture en présence de L-PRF après stimulation de Fibroblastes gingivaux humains par les LPS de <i>Porphyromonas gingivalis</i>	16
Figure 7 : Prolifération d'ostéoblastes (A), fibroblastes (B), prékératinocytes (C) et préadipocytes (D) en présence de L-PRF ou non à 3, 7, 14, 21 et 28 jours, mise en évidence de l'effet-dose (E) et test de survie cellulaire MTT à 3, 7, 14 et 21 jours (F)	19
Figure 8 : Image en MEB du réseau d'ostéoblastes	20
Figure 9 : Aspect des plaques de culture d'ostéoblastes après coloration de Von Kossa à J 14, J 21 et J 28.....	21
Figure 10 : Images en MET de la minéralisation par coloration de Von Kossa	22
Figure 11 : Changements histologiques au sein du défaut à 2, 8 et 12 semaines dans les différents groupes.....	23
Figure 12 : Analyse histomorphométrique de prélèvements osseux après sinus lift.	24
Figure 13 : Effet du L-PRF a différentes proportions sur l'expression de TRAP et de la Cathepsine K par des cellules de moelle osseuse murines cultivées dans un milieu contenant M-CSF et RANK-L.....	26
Figure 14 : Mise en évidence de la diminution de la différenciation ostéoclastique par marquage de TRAP	26
Figure 15 : Réduction de l'expression de TRAP et de la cathepsine K par des cellules de moelle osseuse murines en présence d'exsudat de L-PRF	27
Figure 16 : Effet antimicrobien d'une membrane de L-PRF sur des colonies de <i>P.gingivalis</i> (colonies blanches) mis en évidence sur plaque d'agar	29
Figure 17 : Effet de l'exsudat de L-PRF sur pg et aa à différents ratio	29
Figure 18 : Coloration Gram négative d' <i>A.actinomycetemcomitans</i>	30
Figure 19 : Forest-plot comparant le traitement de lésions intra osseuses par lambeau d'assainissement ou par lambeau d'assainissement et apport de L-PRF	42

Figure 20 : Forest-plot comparant le traitement de lésions intra osseuses par lambeau d'assainissement ou par lambeau d'assainissement et apport de L-PRF pour la profondeur de sondage	43
Figure 21 : Forest-plot comparant le traitement de lésions intra osseuses par lambeau d'assainissement ou par lambeau d'assainissement et apport de L-PRF pour la profondeur de sondage	44
Figure 22 : Forest-plot comparant le traitement de lésions intra osseuses par lambeau d'assainissement ou par lambeau d'assainissement et apport de L-PRF pour le niveau de la gencive marginale.....	44
Figure 23 : Forest-plot comparant le traitement de lésions intra osseuses par lambeau d'assainissement ou par lambeau d'assainissement et apport de L-PRF pour la réduction de la profondeur du défaut	45
Figure 24 : Forest-plot comparant le traitement de lésions intra osseuses par lambeau d'assainissement ou par lambeau d'assainissement et apport de L-PRF pour le pourcentage de comblement osseux de la lésion	45
Figure 25 : Forest-plot comparant le traitement de lésions inter radiculaires de classe II par lambeau d'assainissement ou par lambeau d'assainissement et apport de L-PRF	49
Figure 26 : Forest-plot comparant le traitement de lésions inter radiculaires de classe II par une combinaison de L-PRF et d'un substitut osseux par rapport à un substitut osseux seul.....	64
Figure 27 : Localisation des différents endroits d'intérêt pour le calcul de la RCF.	66

Table des tableaux

Tableau 1 : Tissue healing index.....	35
Tableau 2 : Changements (moyenne $\pm$ écart-type) dans les paramètres cliniques et radiographiques entre les groupes à 9 mois	38
Tableau 3 : Changements (moyenne $\pm$ écart-type) dans les paramètres cliniques et radiographiques entre les groupes à 9 mois	39
Tableau 4 : Paramètres cliniques et radiographiques dans les différents groupes à T0, 6mois, 9 mois et 12 mois	41
Tableau 5 : Changements (moyenne $\pm$ écart-type) dans les paramètres cliniques et radiographiques entre les groupes à 9 mois	47
Tableau 6 : Changements (moyenne $\pm$ écart-type) dans les paramètres cliniques et radiographiques entre les groupes à 9 mois	48
Tableau 7 : Comparaison des changements cliniques et radiographiques obtenus à 6 mois après lambeau d'assainissement et adjonction de L-PRF ou de dérivés de la matrice amélaire dans le défaut	51
Tableau 8 : Comparaison des changements cliniques obtenus à 6 mois après lambeau d'assainissement et adjonction de L-PRF (groupe test) ou d'os allogénique (groupe contrôle) dans le défaut.....	52
Tableau 9 : Changements moyens dans les paramètres cliniques et radiologiques à 6 mois dans les 3 groupes.....	54
Tableau 10 : Mesures des différents paramètres cliniques et radiographiques étudiés à J0 et 6 mois pour les deux groupes.....	57
Tableau 11 : Comparaison des changements cliniques et radiographiques obtenus à 12 mois après traitement	58
Tableau 12 : Fréquence de distribution des sites opérés en fonction de leur gain d'attache et de leur comblement osseux	59

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Docteur Maxime GHIGHI

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président d'Université de Paris

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

L'intérêt de la Fibrine Riche en Plaquettes (PRF) dans le traitement chirurgical des lésions intra-osseuses (LIO) et inter-radiculaires (LIR)

Matthieu Fiquet. L'intérêt de la Fibrine Riche en Plaquettes (PRF) dans le traitement chirurgical des lésions intra-osseuses (LIO) et inter-radiculaires (LIR). 2021. 80 p.: ill., graph., tabl.. Réf. bibliographiques p. 72-77.

Sous la direction de M. le Docteur Maxime Ghighi

Université de Paris
UFR d'Odontologie - Montrouge
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge