



HAL
open science

Le rôle du Platelet-rich fibrin dans la prévention et le traitement de l'ostéonécrose

Annaëlle Larochelle

► **To cite this version:**

Annaëlle Larochelle. Le rôle du Platelet-rich fibrin dans la prévention et le traitement de l'ostéonécrose. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-03994665

HAL Id: dumas-03994665

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03994665v1>

Submitted on 17 Feb 2023

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.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10



UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE

Année 2023

N° D004

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 6 janvier 2023

Par

Annaëlle LAROCHELLE

**Le rôle du Platelet-rich fibrin dans la prévention et le traitement de
l'ostéonécrose des mâchoires**

Dirigée par Mme le Docteur Francesca Mangione

JURY

Mme le Professeur Marjolaine Gosset

M. le Docteur Adrian Brun

Mme le Docteur Francesca Mangione

M. le Docteur Charles Angioni

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur



L'auteur s'engage à respecter les droits des tiers, et notamment les droits de propriété intellectuelle. Dans l'hypothèse où la thèse d'exercice comporterait des éléments protégés par un droit quelconque, l'auteur doit solliciter les autorisations nécessaires à leur utilisation, leur reproduction et leur représentation, auprès du ou des titulaires des droits. Le droit de citations doit s'exercer avec rigueur et discernement. Certaines citations peuvent comporter un extrait textuel de la source. Cet extrait textuel doit être relativement court (une quinzaine de lignes tout au plus), mis entre guillemets ou clairement séparé du corps du texte et bien évidemment référencé en citation. En ce qui concerne la citation sans extrait textuel (mention d'idées ou concepts originaux, données chiffrées, figures, etc.), il faut également en citer la source. Toute figure, tableau, graphique reproduit doit également être accompagné de la citation de la source. L'auteur est responsable du contenu de sa thèse d'exercice. Il garantit l'Université contre tout recours. Elle ne pourra en aucun cas être tenue responsable de l'atteinte aux droits d'un tiers.

Annaëlle Larochelle

Tableau des enseignants de l'UFR d'Odontologie

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme M. AUJAY DE LA DURE-MOLLA Mme É. DURSUN Mme S. VITAL	M. P.-J. BERAT (MCU associé) Mme A.-L. BONNET M. F. COURSON Mme M. RIOU (MCU associé) Mme A. VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme E. LE NORCY	M. C. DUNGLAS M. P. GARREC Mme A. KAMOUN Mme B. VI-FANE
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme S. AZOGUI-LEVY M. P. PIRNAY	Mme A.-C. BAS Mme A. GERMA Mme V. SMAIL-FAUGERON Mme A. TENENBAUM
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme F. ANAGNOSTOU M. M. BIOSSE DUPLAN Mme M.-C. CARRA Mme M.-L. COLOMBIER Mme M. GOSSET	M. A. BRUN M. D. GUEZ M. S. JUNGO (MCU associé) M. S. KERNER
	CHIRURGIE ORALE	Mme G. LESCAILLE M. L. MAMAN Mme L. RADOÏ M. Y. ROCHE	Mme V. BAAROUN M. B. COURRIER Mme A.-L. EJEIL M. F. GAULTIER M. N. MOREAU M. T. NGUYEN Mme J. ROCHEFORT Mme I. TAÏHI M. H. TARRAGANO
	BIOLOGIE ORALE	Mme A. C. AZEVEDO (PU associée) Mme C. BARDET (PR) Mme A. BERDAL Mme C. CHAUSSAIN M. V. DESCROIX M. B. FOURNIER M. B. GOGLY Mme R. KOZYRAKI Mme S. SÉGUIER	Mme C. ANDRIQUE (MCU associée) M. C.-D. ARRETO M. J. BOUCHET (MCF) Mme H. CHARDIN M. P. COLLIN Mme M.-H. COTTET Mme A. COUDERT (MCF) M. F. FERRÉ Mme C. GORIN Mme S. HOUARI-MEJRI Mme J. ISAAC (MCF) M. O. LE MAY M. G. LIGNON (MCU associé) Mme N NOWWAROTE (MCU associé) M. B. PAIVA (MCF)
3. RÉHABILITATION ORALE (DÉBUT)	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme T. BOUKPESSI M. P. COLON Mme C. GAUCHER	Mme F. BERÈS Mme C. BESNAULT M. É. BONTE Mme A.-M. COLLIGNON M. F. DECUP Mme A. HARTMANN M. G. KUHN Mme C. MESGOUÉZ-MENEZ Mme C. MOCQUOT Mme N. PRADELLE PLASSE Mme M. ZANINI

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
3. RÉHABILITATION ORALE (SUITE)	PROTHÈSES	Mme M.-V. BERTERETCHE Mme A. BRAUD M. O. FROMENTIN M. C. RIGNON-BRET M. B. TAVERNIER Mme C. WULFMAN	M. J.-M. CHEYLAN Mme H. CITTERIO Mme M.-J. CRENN M. M. DAAS M. D. DOT M. L. DUPAGNE (MCU associé) M. N. EID M. S. ESCURE Mme I. FOUILLOUX Mme L. FRIEDLANDER M. P. GATEAU M. D. MAURICE M. P. MOULIN M. P. RENAULT Mme É. SARFATI M. J.-E. SOFFER M. P. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	M. Y. BOUCHER Mme L. JORDAN M. J.-F. N'GUYEN M. B. SALMON	M. J.-P. ATTAL M. C. AZEVEDO Mme R. BENBELAÏD Mme A. BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) Mme J. BOSCO M. D. BOUTER M. J.-L. CHARRIER M. M. CHERRUAU M. H. DIAKONOFF (MCU associé) M. R. FELIZARDO M. B. FLEITER M. P. FRANÇOIS Mme F. MANGIONE M. A. PORPORATI (MCU associé) Mme F. TILOTTA
PROFESSEURS ÉMÉRITES		M. C. BÉRENHOLC M. P. BOUCHARD Mme M.-L. BOY-LEFÈVRE Mme M. FOLLIGUET Mme M. WOLIKOW M. R. GARCIA M. J.-J. LASFARGUES M. A. LAUTROU M. G. LEVY	M. B. PELLAT Mme A. POLIARD M. J.-L. SAFFAR

Liste mise à jour le 28 septembre 2022

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 ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse d'exercice. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

À M. le Docteur Adrian Brun ; Docteur d'Université de Paris ; Maître de Conférences des Universités associé, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Merci pour votre accompagnement, votre pédagogie et votre bonne humeur pendant ces années à l'hôpital. Je suis ravie que vous ayez accepté de participer à ce jury de thèse d'exercice et vous témoigne mes plus sincères remerciements.

À Mme le Docteur Francesca Mangione ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale ; Ancien Interne des Hôpitaux ; Docteur de l'Université Sorbonne Paris Cité ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Merci pour m'avoir accompagnée pendant ces années en clinique et pour l'écriture de ma thèse. Merci infiniment pour vos conseils, votre patience, votre disponibilité et votre pédagogie. Ce fut un plaisir pour moi d'avoir partagé cette expérience avec vous et j'espère que pour vous aussi.

**À M. le Docteur Charles Angioni ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Chef de Clinique des Universités -
Assistant des Hôpitaux, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité**

Merci d'avoir accepté de prendre place dans ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma
profonde gratitude.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

L'ostéonécrose des mâchoires associée aux biphosphonates est une pathologie rare mais sévère. De nombreux protocoles ont été décrits au fil des années pour prévenir ces phénomènes d'ostéonécrose, et les traiter lorsqu'ils surviennent. Certains de ces protocoles utilisent le *Platelet-rich fibrin* pour améliorer la cicatrisation des tissus mous et durs, notamment grâce à un phénomène d'angiogenèse. L'objectif de cette revue est d'évaluer l'apport du PRF dans la prévention et le traitement de l'ostéonécrose. Une revue systématique a été menée, utilisant les bases de données PubMed, Embase et Web of Science, sur une période de janvier 2000 à mai 2021, dont les mots clés étaient : *Platelet-rich fibrin*, *BRONJ*, *osteonecrosis*, *prevention* et *therapeutics*. Les résultats montrent des taux de succès supérieurs pour les patients traités avec adjonction de PRF par rapport aux patients contrôles, à la fois pour la prévention et le traitement de l'ostéonécrose. L'efficacité du PRF dans la prévention et le traitement de l'ostéonécrose semble être montré dans cette revue, constituant ainsi une bonne alternative dans la gestion de cette pathologie. Cependant, il existe trop peu de données sur ce sujet et d'autres essais randomisés doivent être menés afin de confirmer ces résultats.

Discipline ou spécialité :

Chirurgie orale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Fibrine riche en plaquettes ; Ostéonécrose de la mâchoire associée aux biphosphonates

Rameau : Diphosphonates ; Ostéonécrose

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

Medication-related osteonecrosis of the jaw is a rare but severe pathology. Many protocols have been described over the years to prevent and treat those diseases. Some of those protocols use the Platelet-rich fibrin to improve the healing of the soft and hard tissues, in particular due to its angiogenesis characteristic. The aim of this review is to assess the role of PRF in prevention and treatment of MRONJ. In this systematic review, PubMed, Embase and Web of Science data bases have been used, from January 2000 to May 2021, using the words : Platelet-rich fibrin, BRONJ, osteonecrosis, prevention and therapeutics. The results show a superior success rate for patients treated with PRF, regarding the control patients, for both the prevention and the treatment of osteonecrosis. PRF effectiveness appears to be shown in this review, being a good alternative in the management of this pathology. However, there is a lack of data concerning this subject, and more randomised studies are needed to reinforce those results.

Branch or specialty :

Oral Surgery

English keywords (MeSH) :

Platelet-Rich Fibrin ; Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- AAOMS : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
- A-PRF : Advanced Platelet-rich fibrin
- BMP-2 : Bone Morphogenic Protein
- BP : Biphosphonates
- EVA : Echelle Visuelle Analogique
- IV : Intraveineuse
- L-PRF : Leucocyte Platelet-rich fibrin
- MRONJ : Medication-related Osteonécrosis of the Jaws
- OCN : Ostéochimionécrose
- ON : Ostéonécrose
- ORN : Ostéoradionécrose
- PDGF : Platelet-derived Growth Factor
- PRF : Platelet-rich fibrin
- PRP : Platelet-rich Plasma
- ROBINS-I : Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions
- rpm : revolutions per minute
- SC : Sous-cutanée
- TGF-B : Transforming Growth Factor beta
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Table des matières

1 : INTRODUCTION	3
1.1 DEFINITIONS	3
1.1.1 Ostéochimionécrose	3
1.1.2 Ostéoradionécrose.....	4
1.2 PATHOGENICITE	5
1.2.1 Pathogénicité des OCN	5
1.2.2 Pathogénicité des ORN	6
1.3 LES DIFFERENTS TYPES DE PLATELET-RICH FIBRIN.....	7
1.3.1 Platelet-rich Fibrin	7
1.3.2 Advanced Platelet-rich Fibrin.....	8
1.4 OBJECTIF DE LA REVUE	9
2 : METHODE.....	10
2.1 STRATEGIE DE RECHERCHE.....	10
2.2 CRITERE DE SELECTION DES ETUDES.....	10
2.3 RECUEIL DES DONNES ET LEUR ANALYSE	10
2.4 METHODE D’EVALUATION DE LA QUALITE DES ETUDES	11
2.4.1 Essais cliniques randomisés	11
2.4.2 Études non randomisées.....	11
3 : RESULTATS	12
3.1 PROCESSUS DE SELECTION DES ETUDES	12
3.2 CARACTERISTIQUES DES ETUDES RETENUES.....	13
3.2.1 Études de prévention.....	13
3.2.2 Études de traitement	15
3.3 QUALITE DES ETUDES	18
3.3.1 Essais randomisés.....	18
3.3.2 Études non randomisées.....	19
4 : DISCUSSION.....	23
4.1 OBJECTIFS DE TRAITEMENT.....	23
4.2 PRF DANS LA PREVENTION DE MRONJ	23
4.3 PRF DANS LE TRAITEMENT DES STADES PRECOCES DE MRONJ.....	25
4.4 PRF DANS LE TRAITEMENT DES STADES AVANCES DE MRONJ	26
4.5 QUALITE DES ETUDES	28

CONCLUSION.....	29
BIBLIOGRAPHIE	30
TABLE DES FIGURES.....	33
TABLE DES TABLEAUX.....	34

1 : Introduction

1.1 Définitions

1.1.1 Ostéochimionécrose

L'ostéochimionécrose (OCN) ou l'ostéonécrose médicamenteuse des mâchoires (MRONJ) est défini par l'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) suivant trois caractéristiques qui doivent toutes être présentes (1):

- les patients ont été traités ou sont en cours de traitement par des agents antirésorption ou antiangiogénique,
- exposition osseuse ou os pouvant être sondée à travers une fistule intraorale ou extraorale dans la région maxillo-faciale persistant plus de 8 semaines,
- pas d'antécédents de radiothérapie des mâchoires ou de pathologie métastatique évidente des mâchoires.

Dans le but de proposer une référence pour le traitement des OCN, et de collecter des données pour évaluer le pronostic des patients ayant été traités par des médicaments antirésorption et antiangiogénèse par voie intraveineuse ou orale, l'AAOMS a proposé en 2014 une classification des MRONJ (cf. tableau 1) :

Tableau 1 : Classification des MRONJ

Patient à risque	Pas d'os nécrosé apparent, chez des patients asymptomatiques traités avec des agents antirésorption ou antiangiogénèse par voie IV ou orale
Stade 0	Absence de preuve clinique d'os nécrosé, mais signes cliniques non spécifiques, changements radiologiques, et symptômes
Stade 1	Os nécrosé exposé ou fistule atteignant l'os chez les patients asymptomatiques, sans infection évidente
Stade 2	Os nécrosé exposé ou fistule atteignant l'os, associé à une infection mise en évidence par des douleurs et un érythème dans la région de l'os exposé, avec ou sans drainage purulent
Stade 3	Os nécrosé exposé ou fistule atteignant l'os chez des patients avec des douleurs, une infection, et au moins un des facteurs suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Os nécrosé et exposé étendu au-delà de la région de l'os alvéolaire (c'est-à-dire bord inférieur et ramus à la mandibule, et les sinus et le zygomatique au maxillaire), résultant d'une fracture pathologique - Fistule extra-orale - Communication oro-antrale ou oro-nasale - Ostéolyse qui s'étend au bord inférieur de la mandibule et au plancher des sinus

Source : American association of oral and maxillofacial surgeons, « Medication-related osteonecrosis of the jaw », 2014.

1.1.2 Ostéoradionécrose

L'ostéoradionécrose (ORN) de la mandibule est une pathologie iatrogène sévère de l'os causée par radiothérapie des cancers des régions de la tête et du cou. Elle se caractérise par l'exposition d'un os irradié dévitalisé, ne cicatrisant pas au-delà d'une période de 3 à 6 mois, en l'absence de tumeur locale récurrente (2).

En 2003, Notani a établi une classification prenant en compte l'étendue de la lésion (cf. tableau 2).

Tableau 2 : Échelle de l'ostéonécrose de Notani

Stade I	Ostéonécrose localisé à l'os alvéolaire
Stade II	Ostéoradionécrose limité à l'os alvéolaire ou la mandibule, ou les deux, au-dessus du nerf alvéolaire inférieur
Stade III	Ostéoradionécrose qui s'étend à la mandibule sous le niveau du nerf alvéolaire inférieur, et ostéoradionécrose avec fistule cutanée, ou fracture pathologique, ou les deux

Source : Katanas et Dumas, «Classification of craniofacial osteoradionecrosis », 2018.

Les patients traités par des radiations de plus de 60 Grays ont un risque d'environ 9 % de développer une ORN de la mandibule.

L'âge minimum des patients atteint est de 55 ans et ils ont généralement été exposés à des doses d'irradiations de plus de 60 Grays.

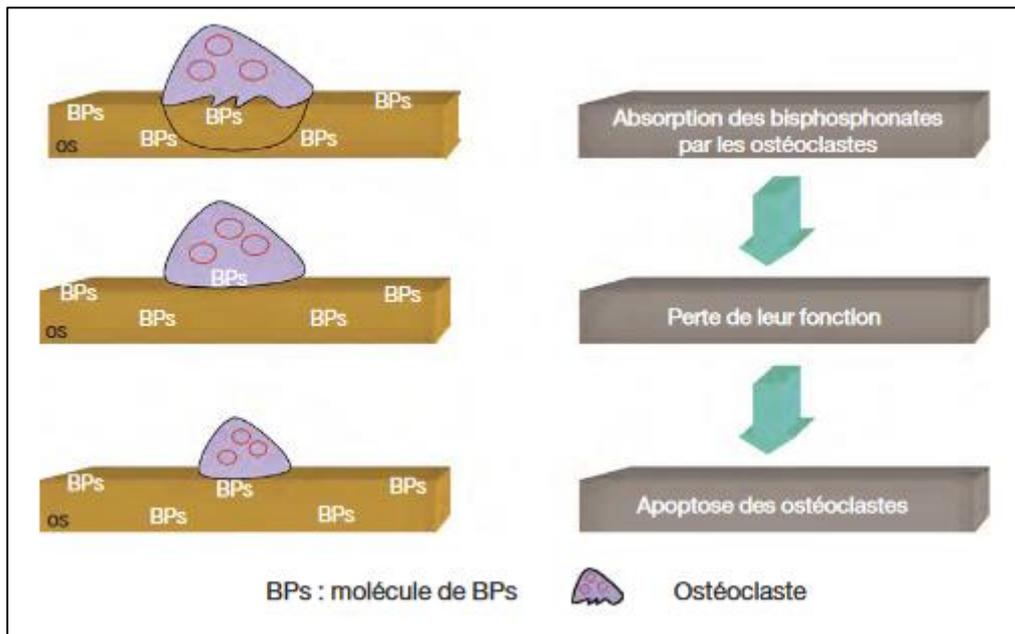
1.2 Pathogénicité

1.2.1 Pathogénicité des OCN

La pathogénicité des MRONJ est multifactorielle et n'a pas été réellement expliquée, mais plusieurs mécanismes ont été constatés dans l'apparition de cette pathologie (3) :

- Une détérioration de la vascularisation de l'os des maxillaires due à l'effet anti-angiogénique des médicaments par une diminution du facteur de croissance vasculaire endothélial
- Une altération du remodelage osseux due à l'inhibition de l'activité des ostéoclastes et ostéoblastes (cf. figure 1)
- Une toxicité directe des BP sur les tissus mous
- Des infections spécifiques dues à l'influence des BP sur les cellules immunitaires (avec le développement chronique d'ostéomyélite)
- Une déficience en vitamine D
- Une hyposialie
- Des micro-traumatismes constants au niveau des maxillaires

Figure 1 : Effet des BP sur les ostéoclastes



Source : Najm et al., « Ostéonécrose des maxillaires dues aux biphosphonates : mise au point », 2008.

1.2.2 Pathogénicité des ORN

Les rayonnements ionisants diminuent la vascularisation et affectent le renouvellement rapide des cellules non tumorales. L'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes est affectée et serait l'une des causes de l'ORN (4).

Selon Marx, les radiations entraînent une hypocellularité, une hypovascularisation et une hypoxie, ce qui empêche la cicatrisation normale des plaies et mène à une ostéonécrose. Selon Bras, l'ORN est une nécrose ischémique due à une oblitération des artères, qui se localise dans les régions les plus vulnérables en particulier les régions molaires et rétro-molaires (3).

Les patients traités par des radiations de plus de 60 Grays ont un risque d'environ 9 % de développer une ORN de la mandibule (5). L'âge minimum des patients atteint est de 55 ans et ils ont généralement été exposés à des doses d'irradiations de plus de 60 Grays. L'ORN se localise principalement à la mandibule (85 %) (3).

1.3 Les différents types de Platelet-rich fibrin

1.3.1 Platelet-rich Fibrin

Le Platelet-rich fibrin (PRF, aussi appelé Leucocyte PRF ou L-PRF) appartient à une nouvelle génération de concentrés plaquettaires conçus pour une préparation simplifiée sans manipulation biochimique du sang. Elle possède une très grande concentration en facteurs de croissance, est autogène, peut être utilisée pour une variété de procédures, et s'obtient facilement. Elle constitue une matrice de fibrine obtenue par polymérisation lente durant la préparation, qui se rapproche de la fibrine naturelle (6).

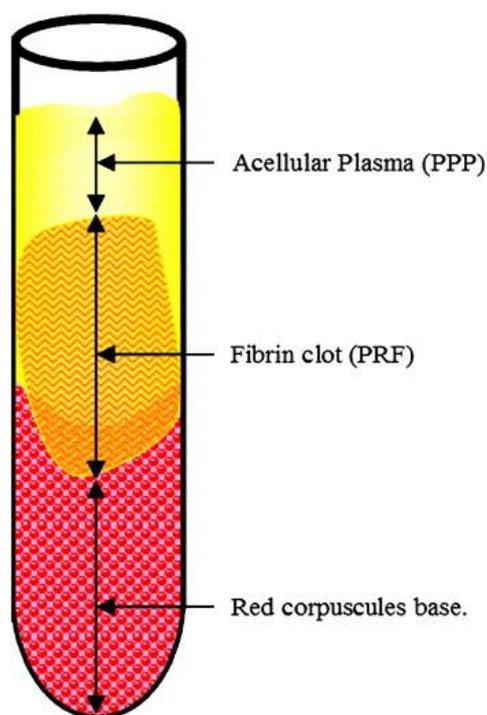
Les plaquettes sont des composants clés dans les phases précoces de la régénération tissulaire (hémostase et formation du caillot de fibrine). Elles sécrètent également un nombre important de facteurs de croissance incluant le Platelet-derived growth factor (PDGF), le Vascular endothelial growth factor (VEGF), les facteurs de coagulation, les molécules d'adhésion, les cytokines, et une variété d'autres facteurs angiogéniques capable de stimuler l'activation et la prolifération des cellules impliquées dans le processus de cicatrisation, tels que les fibroblastes, les neutrophiles, les macrophages, et les cellules souches mésenchymateuses (7).

Le Platelet-rich plasma (PRP) représente la première génération de concentrés plaquettaire, et nécessite l'utilisation de facteurs anticoagulants (thrombine bovine ou CaCl₂ qui inhibent la cicatrisation) pour prévenir la formation d'un caillot, et un protocole d'une durée comprise entre 30 minutes et 1 heure.

Lors du développement du PRF, le principal objectif était d'obtenir un nouveau concentré plaquettaire sans utilisation d'anticoagulant. Le protocole pour l'obtention du PRF est le prélèvement de 10mL de sang immédiatement centrifugé pour un cycle de 10 minutes à 3000 rpm (750g).

La centrifugation permet de séparer le prélèvement sanguin en trois phases : une base rouge et un surnageant liquide clair contenant le plasma, séparés par le caillot de PRF (cf. figure 2). Une matrice tri-dimensionnelle de fibrine est alors obtenue (7).

Figure 2 : Les différentes couches du PRF



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

Le PRF contient également des globules blancs, conduisant à un taux de succès plus favorable par une diminution du taux d'infection. Les macrophages et les neutrophiles font partie des premières cellules présentes lors d'une infection. L'utilisation du PRF augmente leur nombre au stade initial de la cicatrisation, permettant de jouer un rôle central dans la phagocytose des débris, microbes et tissus nécrotiques, et de guider la future régénération grâce à la libération des cytokines et des facteurs de croissance. Les leucocytes jouent un rôle important dans le processus de cicatrisation tissulaire en amorçant l'angiogenèse et la formation tissulaire (7).

1.3.2 Advanced Platelet-rich Fibrin

La principale différence entre le L-PRF et l'Advanced Platelet-rich fibrin (A-PRF) concerne la répartition cellulaire dans le caillot de fibrine. Dans le L-PRF, les cellules sont accumulées dans la couche supérieure et la densité de plaquettes diminue vers la partie distale (7).

Une modification du protocole de préparation a permis d'obtenir un PRF solide amélioré, le A-PRF. Lorsque la force de centrifugation est élevée, le réseau de fibrine est dense avec peu d'espace entre les fibres. Réduire la force de centrifugation relative permet d'obtenir une meilleure répartition cellulaire ainsi qu'une structure plus poreuse, permettant de faciliter la pénétration des cellules dans la matrice de fibrine, augmentant ainsi le système de vascularisation (7).

1.4 Objectif de la revue

La diminution de la vascularisation apparaît comme l'un des points communs entre l'ORN et l'OCN, entraînant une cicatrisation moins favorable. C'est pourquoi les concentrés plaquettaires semblent intéressants dans la gestion des lésions induites par ces deux pathologies. D'autre part, plusieurs études montrent les effets bénéfiques des concentrés plaquettaires sur l'accélération de la cicatrisation des tissus osseux et des tissus mous.

L'objectif de cette revue est d'évaluer l'apport du PRF dans la prévention et la cicatrisation de l'ostéonécrose des mâchoires en déterminant les mécanismes pour lesquels son utilisation peut être envisageable pour les patients à risque ou diagnostiqués d'ostéonécrose.

2 : Méthode

2.1 Stratégie de recherche

La réalisation de cette revue suit les lignes directrices de PRISMA (8).

Afin de prendre connaissance des études impliquant le PRF dans la prévention et le traitement de l'ostéonécrose, une recherche systématique a été menée dans 3 bases de données : PubMed, Embase et Web of Science. Les recherches portaient sur une période de janvier 2000 à mai 2021. L'équation de recherche était la suivante : platelet-rich fibrin AND (BRONJ OR osteonecrosis) AND (prevention OR therapeutics) NOT review.

2.2 Critère de sélection des études

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- études in vivo chez l'animal ou l'Homme dans la région intra-orale
- études traitant de la prévention ou du traitement de l'ostéonécrose
- études incluant un protocole avec du PRF ou un dérivé
- études dont le texte intégral est disponible en anglais

Les revues systématiques et les case report étaient exclus de cette revue, ainsi que les études traitant des régions crânielles, fémorales et des hanches, et les études qui ne mentionnaient pas le PRF ou l'ostéonécrose.

Deux observateurs indépendants ont réalisé la sélection des articles (A. L. et F. M.) dans un premier temps en fonction des titres et des résumés. Lorsque ces derniers ne donnaient pas assez d'informations, les textes intégraux étaient lus dans un deuxième temps, afin d'être inclus ou exclus dans la revue. La raison de l'exclusion des articles était notée pour chaque article non retenu.

2.3 Recueil des données et leur analyse

Les articles ont ensuite été classés en deux catégories. Tous les articles traitant de la prévention de l'ostéonécrose avec l'utilisation du PRF étaient classés dans une première catégorie, et tous ceux traitant du traitement de l'ostéonécrose utilisant le PRF étaient classés dans une autre catégorie.

Pour chacune de ces catégories, les articles étaient classés dans deux sous catégories en fonction de l'origine de l'ostéonécrose : ostéochimionécrose et ostéoradionécrose.

Les données de chaque étude incluse dans cette revue étaient recueillies dans un tableau Excel, dont les variables étaient : l'auteur, la taille de l'échantillon, la cause de l'ostéonécrose (type de médicament, radiothérapie), l'indication de l'utilisation du PRF dans le protocole, le type de PRF utilisé, le protocole chirurgical, le critère d'évaluation principal et le suivi.

2.4 Méthode d'évaluation de la qualité des études

2.4.1 Essais cliniques randomisés

Pour évaluer les risques de biais des essais cliniques, l'outil d'évaluation de la Collaboration Cochrane a été utilisé (9).

Les catégories de biais évaluées étaient les suivantes :

- Biais de sélection
- Biais de performance
- Biais de détection
- Biais d'attrition
- Biais de rapport de résultats

Pour chaque biais matériel, un jugement de risque élevé, incertain et faible est attribué. L'outil définit les biais matériels comme des biais d'ampleur suffisante pour avoir un effet notable sur les résultats ou la conclusion de l'étude.

L'évaluation des biais est ensuite réalisée pour chaque étude.

2.4.2 Études non randomisées

Les études non randomisées ont été évaluées en utilisant le Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions (ROBINS-I) (10).

Les biais évalués sont répartis dans 3 domaines :

- La pré-intervention : biais de confusion, biais de sélection
- L'intervention : biais de classification des interventions
- Post-intervention : biais de déviation, biais d'attrition, biais de détection, biais dans la sélection des résultats rapportés

L'évaluation des biais se fait selon cinq jugements : risque faible, modéré, sérieux, critique et absence d'informations.

3 : Résultats

3.1 Processus de sélection des études

Le processus de sélection des études est schématisé par le diagramme de flux (cf. figure 3).

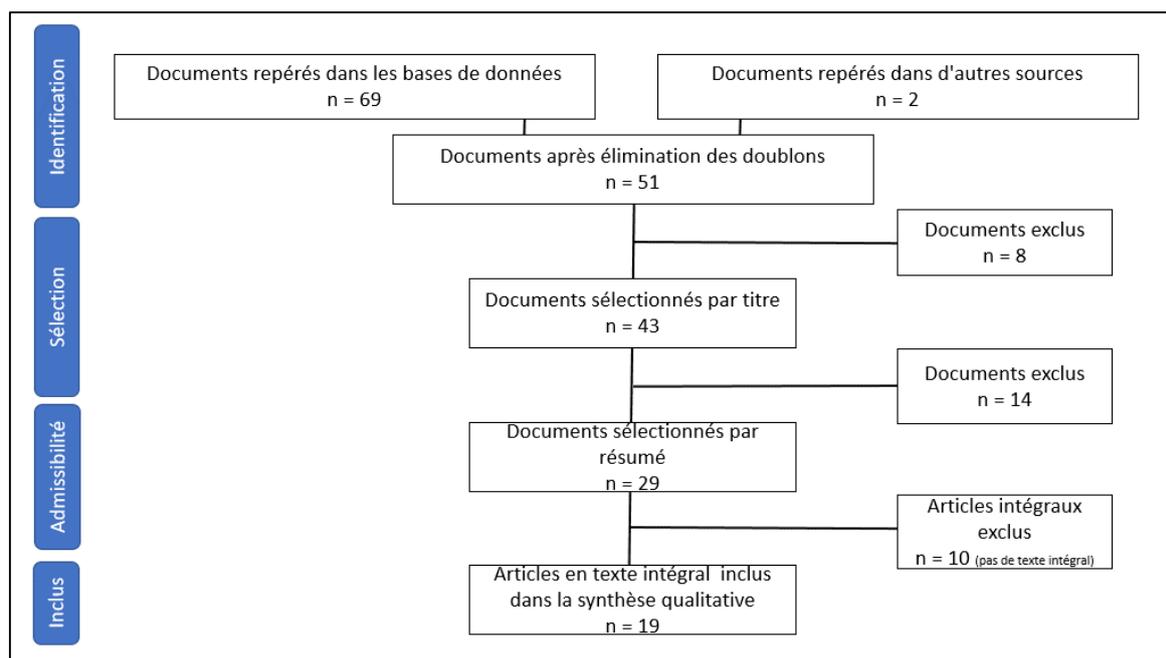
Au total, 69 articles sont ressortis de l'équation de recherche. Après élimination des doublons, il restait 49 articles.

L'analyse des titres a permis d'exclure 8 articles : 6 études ne concernaient pas la région intra-orale, 2 ne présentaient pas de protocole avec du PRF.

Par la suite, 14 études ont été exclues après lecture du résumé. Enfin, 10 études n'ont pas pu être incluses car leur texte intégral n'était pas disponible. Deux études ont été ajoutées par la suite.

Au total, 19 études ont été prises en compte pour la rédaction de cette revue.

Figure 3 : Diagramme de flux



Source : Auteur, 2022.

3.2 Caractéristiques des études retenues

Les études ont été divisées en deux groupes en fonction de leur thème : prévention ou traitement. Sur les 19 études retenues, 5 avaient pour sujet la prévention, 13 le traitement de MRONJ et 1 traitait à la fois de la prévention et du traitement.

3.2.1 Études de prévention

Parmi les six études concernant la prévention, deux correspondaient à des essais cliniques randomisés. Les quatre autres correspondaient à des études prospectives ou rétrospectives (cf. tableau 3).

Tableau 3 : Résultats des études de prévention

Auteur (année)	Etude	N. patients (H + F)	N. groupe contrôle (complications)	N. groupe PRF (complications)	Type de PRF	Contexte clinique	Thérapie	Suivi	Evaluation
Poxleitner et al. (2020) (11)	ECR	77 (1 + 76)	39 (6)	38 (1)	A-PRF Caillot compressé	Ostéoporose	Biphosphonate Denosumab	90J	Cicatrisation muqueuse complète à 90J
Sahin et al. (2020) (12)	ER	44 (12 + 32)	/	44 (0)	L-PRF Caillot	Ostéoporose Oncologie	Biphosphonate	6M	Cicatrisation muqueuse complète à 1M
Asaka et al. (2016) (13)	EC	102 (9 + 93)	73 (0)	29 (9)	L-PRF Caillot compressé	Ostéoporose	Biphosphonate	3M	Cicatrisation muqueuse complète à 4S
Nica et al. (2021) (14)	EP	84	/	84 (0)	PRF Membrane	Ostéoporose Oncologie	Biphosphonate Sunitinib	6M	Cicatrisation complète à 8S
Palma et al. (2020) (2)	ECR	23	12 (0)	11 (0)	L-PRF Caillots compressé	Oncologie	Radiothérapie	6M	Douleur post-opératoire
Miranda et al. (2021) (15)	ER	37 (1 + 36)	26 (5)	11 (0)	L-PRF Caillot	Ostéoporose Oncologie	Biphosphonate Denosumab	6M	Manifestation de MRONJ

N : nombre ; ECR : essai clinique randomisé ; ER : étude rétrospective ; EC : essai clinique ; EP : étude prospective ; J : jour ; M : mois ; S : semaine

Source : Auteur, 2022.

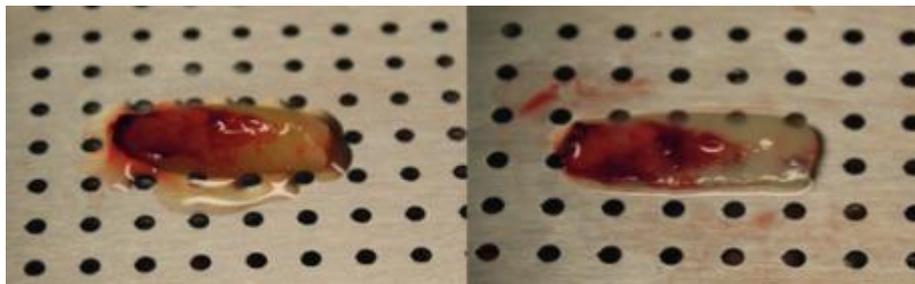
Au total, 344 patients étaient traités par biphosphonates (alendronate, ibandronate, risendronate, zoledronate), par denosumab, ou par sunitinib (agent anti-angiogénèse). L'indication de ces traitements était l'ostéoporose, ou l'oncologie. Les patients étaient traités par voie orale, intraveineuse (IV) ou sous-cutanée (SC) pour une durée de traitement allant de 12 à 84 mois.

L'étude de Palma et al. incluait 23 patients traités par radiothérapie entre 60 et 70 Grays pour un carcinome de la tête et du cou, pour une durée de traitement comprise entre 1 an et 9 ans.

Trois des six études ont utilisé le L-PRF sous forme de caillot placé dans l'alvéole et stabilisé par un fil de suture (12,13,15). Dans l'étude de Palma et al., le protocole consistait à placer un premier caillot de L-PRF légèrement compressé pour combler l'alvéole, et un second stabilisé par un point simple pour recouvrir la plaie. L'étude de Poxleitner et al. mentionne l'utilisation de A-PRF sous forme de caillot légèrement compressé et stabilisé par des sutures une fois placé dans l'alvéole. Dans l'étude de Nica et al., tous les patients ont été traités par une membrane de PRF obtenue avec une PRF-box (cf. figure 4), recouvrant l'alvéole et suturé sans tension.

Aucune explication n'a été donnée par les auteurs pour justifier leur choix de PRF utilisé. Dans une étude, Ehrenfest et al. comparaient la signature biologique du L-PRF et du A-PRF. Leur principale observation était que les caillots de A-PRF relarguaient moins de facteurs de croissance et avait une signature biologique plus faible que le L-PRF. De plus, les caillots de A-PRF se dissolvaient rapidement dans les tubes alors que les caillots de L-PRF pouvaient rester en bonne condition après 7 jours in vitro. Leur deuxième observation était que les caillots et les membranes de A-PRF étaient 30 % plus petit que ceux du L-PRF, dû entre autres aux vibrations de la centrifugeuse et aux différents types de tubes utilisés. Pour finir, les auteurs affirment qu'une diminution de la force et de la vitesse de centrifugation ne semble pas suffisante pour obtenir une séparation appropriée des composants cellulaires (16).

Figure 4 : Préparation d'une membrane de PRF à l'aide d'une PRF box



Source : Palma et al., « Leukocyte- and platelet-rich fibrin does not provide any additional benefit for tooth extraction in head and neck cancer patients post-radiotherapy : a randomized clinical trial », 2020.

La durée de suivi de toutes les études de prévention était de 3 à 6 mois et se constituait d'un suivi uniquement clinique pour trois des études, ou clinique et radiologique pour les trois autres études. L'étude de Miranda et al. compare la prévalence de MRONJ entre un groupe traité avec PRF et un groupe contrôle. Aucun cas de MRONJ n'a été déclaré dans le groupe PRF alors que 5 patients ont développé une MRONJ dans le groupe contrôle. Cependant, aucune différence significative n'a pu être trouvée entre ces deux groupes.

L'objectif de l'étude de Poxleitner et al. était de comparer la cicatrisation primaire des alvéoles après extraction entre un groupe de patients ayant été traité avec PRF et un groupe contrôle. À la suite des interventions, 6 patients ont développé des complications dans le groupe contrôle contre 1 seulement dans le groupe PRF, mais aucune différence significative n'a été trouvée.

L'étude de Palma et al. comparait le développement d'ORN après une extraction entre un groupe de patient traité avec PRF et un groupe contrôle. Aucun cas d'ORN n'a été développé.

Sahin et al. n'ont rapporté aucune ostéonécrose chez les 44 patients suivi à court terme, ni à long terme. Sur les 84 patients à risque de l'étude de Nica et al., tous ont montré une cicatrisation complète à 8 semaines de suivi.

L'étude d'Asaka et al. comparait les délais de cicatrisation entre des patients traités avec L-PRF et un groupe contrôle de patients traités sans PRF. Les résultats de l'étude montrent une épithélialisation muqueuse précoce et un délai de cicatrisation significativement plus long chez les patients du groupe contrôle.

3.2.2 Études de traitement

Sur les 19 études retenues, 14 faisaient référence à des protocoles de traitement de MRONJ. Les essais cliniques représentaient 3 de ces études, 1 était une étude in vitro, et toutes les autres étaient des études prospectives ou rétrospectives. Les résultats de ces études sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats des études de traitement

Auteur (année)	Étude	N. patients (H+F)	N. groupe contrôle (résolution)	N. groupe PRF (résolution)	Type de PRF	Contexte clinique	Traitement	Suivi	Critère d'évaluation
Kim et al. (2014) (17)	EP	34 F	/	34 (26)	L-PRF Caillot	Ostéoporose Oncologie	Biphosphonate	6M	Recouvrement complet à 1M
Giudice et al. (2018) (18)	ECR	47 (23 + 24)	23 (21)	24 (23)	A-PRF Membrane	Ostéoporose Oncologie	Biphosphonate Denosumab	12M	Intégrité muqueuse à 6M
Park et al. (2017) (19)	ECR	55 (4 + 51)	/	55 (24)	L-PRF	Ostéoporose	Biphosphonate	6M	Recouvrement muqueux complet à 4S
Dinca et al. (2014) (20)	ER	10 (4 + 6)	/	10 (10)	A-PRF Caillot	Oncologie	Biphosphonate	1M	Fermeture muqueuse sans signes d'infection à 30J
Norholt et Hartlev (2016) (21)	EP	15 (4 + 11)	/	15 (14)	A-PRF Membrane	Ostéoporose Oncologie	Biphosphonate	7 à 20M	Cicatrisation muqueuse complète
Park et al. (2021) (22)	EC	62 (10 + 52)	9 (5)	53 (44)	L-PRF	Ostéoporose Oncologie	Biphosphonate	4M	Résolution de la MRONJ
Sahin et al. (2021) (12)	ER	21 (7 + 21)	/	21 (21)	L-PRF Membrane	Oncologie	Biphosphonate	12M	Cicatrisation muqueuse complète
Zelinka et al. (2021) (23)	EP	40 (6 + 24)	/	40 (34)	L-PRF Caillot	Ostéoporose Oncologie	Biphosphonate	12M	Absence d'exposition osseuse
Esen et Akkulah (2021) (24)	ER	7 (1 + 6)	/	7 (7)	L-PRF Caillot	Ostéoporose Oncologie	Biphosphonate	12 à 18M	Cicatrisation complète
Nica et al. (2021) (14)	EP	157	49 (49)	108 (99)	PRF Membrane	Ostéoporose Oncologie	Biphosphonate Sunitinib	6M	Cicatrisation complète à 8S
Tenore et al. (2020) (25)	ER	34 (8 + 26)	21 (9)	13 (13)	PRF Membrane	Ostéoporose Oncologie	Biphosphonate Denosumab	6M	Absence de douleur et d'exposition osseuse
Valente et al. (2019) (26)	ER	15 (6 + 9)	1	14 (10)	L-PRF	Ostéoporose Oncologie	Biphosphonate Denosumab	6 à 74M	Absence d'exposition osseuse à la fin du suivi
Özalp et al. (2021) (27)	ER	13 (6 + 7)	/	13 (10)	PRF Membrane	Ostéoporose Oncologie	Biphosphonate Denosumab	12M	Cicatrisation complète à 12M
Steller et al. (2019) (28)	In vitro	/	/	/	PRP PRF	/	Zoledronate	/	/

N : nombre ; ECR : essai clinique randomisé ; ER : étude rétrospective ; EC : essai clinique ; EP : étude prospective ; J : jour ; M : mois ; S : semaine

Source : Auteur, 2022.

510 patients diagnostiqués de MRONJ stade 1 à 3 ont été inclus dans les différentes études, parmi lesquels 103 appartenaient à un groupe contrôle traité sans PRF. Les patients étaient traités par biphosphonates (alendronate, ibandronate, risendronate, zoledronate), par denosumab, ou par sunitinib, par voie IV, orale ou SC pour ostéoporose ou pathologies malignes.

Parmi les trois essais cliniques, un seul comparait le traitement chirurgical des MRONJ d'un groupe de patients traités avec PRF, à un groupe de patients traités sans PRF (10). Les deux autres essais cliniques comparaient l'efficacité du PRF seul par rapport à l'utilisation de PRF en association avec la protéine morphogénique osseuse (Bone Morphogenic Protein, BMP-2) (19,22).

Les études prospectives et rétrospectives proposaient d'évaluer l'efficacité du traitement des MRONJ avec l'utilisation de PRF, parmi ces études, celle de Esen et Akkullah utilisait le PRF en association avec les boules de Bichat.

L'objectif de l'étude in vitro était d'évaluer l'effet du PRF ou du PRP sur la prolifération, la migration et la viabilité des ostéoclastes et des fibroblastes traités avec de l'acide zoledronate (28).

Sur les quatorze études, dix ont utilisé du L-PRF dans leur protocole chirurgical, dont trois sous forme de caillot (17,24) et quatre sous forme de membrane (12,14,25,27). Les trois autres ne précisaient pas cette information. Deux études ont utilisé du A-PRF sous forme de membrane (18,21), tandis que l'étude de l'étude de Dinca et al. sous forme de caillot.

Les critères d'évaluation étaient principalement cliniques et évaluaient la fermeture muqueuse ainsi que l'absence d'exposition osseuse. Le suivi des patients était compris entre 4 et 72 mois, était clinique et radiologique pour 4 études (12,19,22,25) et était uniquement clinique pour 9 études.

Sur la totalité des études, une cicatrisation complète a été observée chez 336 patients atteints de MRONJ stade 0 à 3 et traités avec PRF, tandis que 10 patients ont montré un retard de cicatrisation. Parmi les 103 patients traités sans PRF, 33 ont montré une résolution de leur MRONJ. Dans l'étude de Nica et al. les 49 patients traités sans PRF étaient tous atteints de MRONJ stade 0, et une cicatrisation complète a été observée à 8 semaines pour tous ces patients.

3.3 Qualité des études

3.3.1 Essais randomisés

Pour toutes les études, un faible risque de sélection lors de la randomisation a été trouvé, mais 50 % des études présentaient un risque incertain concernant l'affectation dans les groupes (18,19). Les deux autres présentaient un risque faible. Pour une étude, un faible risque de biais de performance a été trouvé pour avoir été menée en simple aveugle (18). Un risque incertain a été évalué pour les trois autres car aucune information n'était mentionnée concernant la réalisation des études en simple ou double aveugle.

Un risque incertain de détection a été mis en évidence pour toutes les études car elles ne précisaient pas si lors de l'évaluation des résultats, les examinateurs étaient informés sur le type de l'intervention qui a été pratiqué.

Pour les quatre études, un faible risque de biais d'attrition et de rapport a été trouvé.

Les résultats sont résumés dans le tableau 5 et la figure 5.

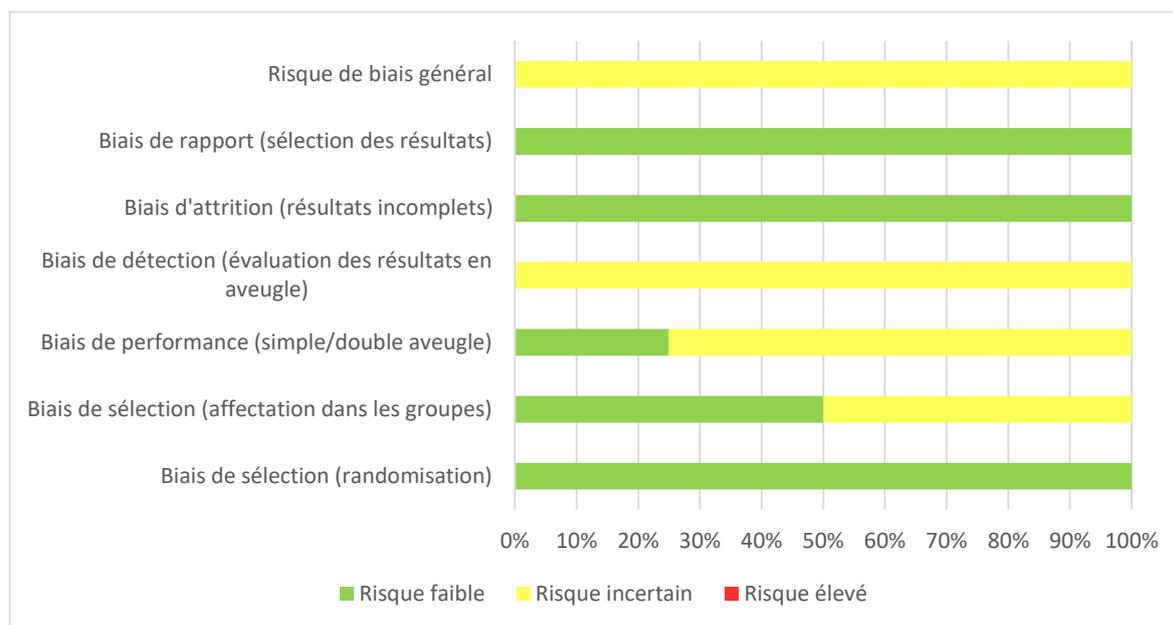
Tableau 5 : Risque de biais études randomisées

Auteur (année)	Biais de sélection (randomisation)	Biais de sélection (affectation dans les groupes)	Biais de performance	Biais de détection	Biais d'attrition	Biais de rapport	Risque de biais général
Poxleitner et al. (2020) (11)	+	+	?	?	+	+	?
Palma et al. (2020) (2)	+	+	?	?	+	+	?
Giudice et al. (2018) (18)	+	?	+	?	+	+	?
Park et al. (2017) (19)	+	?	?	?	+	+	?

Évaluation des risques de biais selon l'outil d'évaluation de la Collaboration Cochrane. + : Risque faible ; - : Risque élevé ; ? : Risque incertain.

Source : Auteur, 2022.

Figure 5 : Évaluation des risques de biais selon l'outil d'évaluation de la Collaboration Cochrane



Source : Auteur, 2002.

3.3.2 Études non randomisées

Onze études ont montré un biais de confusion faible, tandis que pour les trois autres, le biais était modéré car les patients étaient affectés dans un groupe en fonction du stade de leur MRONJ (13,14,24).

Un biais de sélection modéré a été trouvé pour neuf des quatorze études parce que les patients ont été sélectionnés rétrospectivement ou parce qu'ils étaient sélectionnés en fonction de leur stade (13,20,21,24,25).

Douze études parmi les non randomisées ont été jugées avec un faible biais de classification au niveau des interventions. Le reste a été jugé en biais modéré car les groupes n'étaient pas clairement définis, ou effectués rétrospectivement (13,22).

Un faible biais de déviation a été trouvé pour l'intégralité des études non randomisées.

Le biais de données manquantes a été jugé faible pour neuf études, il était modéré pour les cinq autres (14,21,23–25).

Concernant le biais de mesure des résultats, il était faible pour douze études. Les deux dernières études ne donnaient aucunes informations sur la mesure des résultats (20,24).

Enfin, le biais de sélection a été jugé faible pour dix études et modéré pour une étude car certains patients ont bénéficié de plusieurs interventions (27). Il a été jugé sérieux pour une étude car des patients ont été exclus après la connaissance des résultats (23). Pour les deux dernières études, il y avait un manque d'informations (14,24).

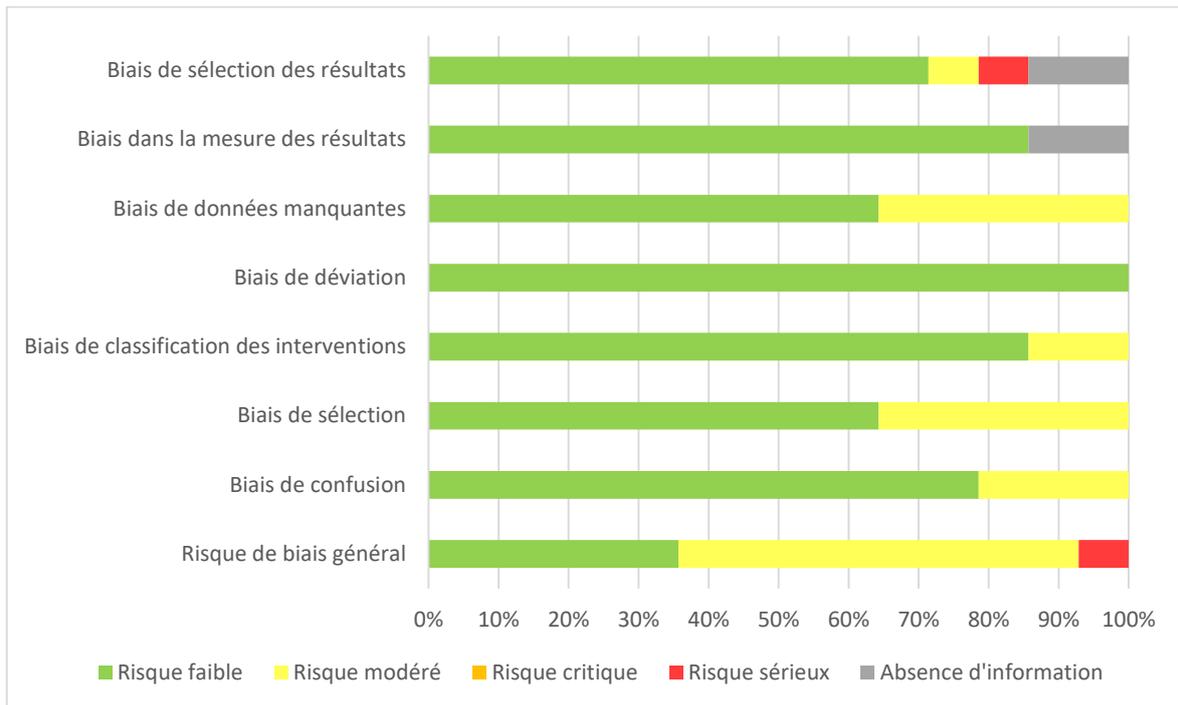
Les résultats sont présentés dans le tableau 6 et la figure 6.

Tableau 6 : Risque de biais études non randomisées

Auteur (année)	Biais de confusion	Biais de sélection	Biais de classification des interventions	Biais de déviation	Biais de données manquantes	Biais dans la mesure des résultats	Biais de sélection des résultats	Risque de biais général
Kim et al. (2014) (17)	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Sahin et al. (2020) (29)	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Asaka et al. (2016) (13)	Modéré	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré
Dinca et al. (2014) (20)	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Pas d'information	Faible	Modéré
Norholt et Hartlev (2016) (21)	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré
Sahin et al. (2021)(12)	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Zelinka et al. (2020) (23)	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré	Faible	Sérieux	Sérieux
Esen et Akkulah (2021) (24)	Modéré	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Pas d'information	Pas d'information	Modéré
Nica et al. (2021) (14)	Modéré	Faible	Faible	Faible	Modéré	Faible	Pas d'information	Modéré
Tenore et al. (2020) (25)	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré	Faible	Faible	Modéré
Valente et al. (2019) (26)	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Miranda et al. (2021) (15)	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Özalp et al. (2021) (27)	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré	Modéré
Park et al. (2021) (22)	Faible	Faible	Modéré	Faible	Faible	Faible	Faible	Modéré

Source : Auteur, 2022.

Figure 6 : Évaluation des risques de biais selon l'outil ROBINS-I



Source : Auteur, 2002.

4 : Discussion

4.1 Objectifs de traitement

Il a été montré que les BP diminuent la migration cellulaire épithéliale et favorisent l'apoptose, empêchant donc la cicatrisation tissulaire. Une diminution de la prolifération des cellules endothéliales serait induite par l'apoptose, et conduirait ainsi à une diminution de l'angiogenèse (13,29).

Les principaux objectifs de traitement sont le contrôle de l'infection, un support pour la cicatrisation tissulaire et un ralentissement de la progression de la pathologie (14).

Le but du traitement des patients atteints de MRONJ est d'améliorer la qualité de vie, de contrôler la douleur, de gérer l'infection et de favoriser la cicatrisation osseuse (18). La préservation de la qualité de vie passe par les points suivants :

- Eduquer et rassurer le patient
- Contrôle de la douleur
- Contrôle des infections secondaires
- Prévention de la progression de la lésion et du développement d'une nouvelle zone de nécrose

Le PRF semble être le matériau idéal pour remplir ces objectifs, du fait de sa composition riche en facteurs de croissance et en cellules impliquées dans les phénomènes de cicatrisation et d'inflammation.

4.2 PRF dans la prévention de MRONJ

Au total, six études portaient sur la prévention de l'ostéonécrose. Deux études correspondaient à des essais cliniques randomisés, deux à des études prospectives, une était prospective et la quatrième était à la fois prospective et rétrospective.

L'essai clinique randomisé de Palma et al. était la seule étude sur la prévention de l'ostéonécrose chez des patients irradiés au niveau de la sphère oro-faciale.

367 patients ont été inclus dans les différentes études, dont une majorité de femmes.

Avant de débiter le traitement chirurgical, une antibiothérapie est instaurée dans tous les protocoles. En plus des antibiotiques, Sahin et al. décrivent l'utilisation d'un bain de bouche à la chlorhexidine 0.12% commencé 3 jours avant l'extraction.

L'intervention chirurgicale s'est faite sous anesthésie locale dans toutes les études. Seule l'étude de Palma et al. mentionne l'utilisation d'une anesthésie sans vasoconstricteur, toutes les autres ont utilisé des anesthésiques adrénalinés.

Les étapes chirurgicales du traitement étaient les suivantes :

- Incision sulculaire ou syndesmotomie
- Avulsion atraumatique
- Curetage délicat
- Régularisation des bords osseux
- Préparation du PRF et mise en place dans l'alvéole
- Des sutures ont été faites dans le but de stabiliser le PRF ou pour des raisons hémostatiques

En plus de son faible coût et de sa facilité de préparation et de manipulation, le PRF augmente significativement la prolifération des fibroblastes et des ostéoblastes, ainsi que la différenciation ostéogénique (14).

Le type de PRF utilisé diffère selon les auteurs. Poxleitner et al. ont préparé un PRF à 1300 rpm pendant 8 minutes.

La méthode la plus utilisée (dans 3 des 6 études) est une préparation à 3000 rpm pendant 10 minutes (13,15,29). Asaka et al. et Miranda et al. évoquent des propriétés de régulation de l'inflammation, et la stimulation de la réponse immunitaire prévenant la contamination des bactéries Gram négatives.

La dernière préparation était une centrifugation à 2700 rpm pendant 12 minute (2). Palma et al. indiquent que le PRF améliore la cicatrisation osseuse et tissulaire, contrôle l'inflammation, réduit la douleur post-opératoire et favorise la différenciation des ostéoblastes. Il permet un relargage continu et lent de facteurs de croissance, de cytokines et d'autres protéines ayant un impact positif sur l'angiogenèse et le contrôle immunitaire.

Lorsque la force de centrifugation est élevée, le réseau de fibrine est dense avec peu d'espace entre les fibres. La distribution cellulaire est accumulée dans la couche leucocytaire et la densité de plaquettes diminue vers la partie distale. Réduire la force de centrifugation relative permet d'obtenir une meilleure répartition cellulaire, ainsi qu'une structure plus poreuse permettant de faciliter la pénétration des cellules dans la matrice de fibrine, augmentant ainsi le système de vascularisation (7).

Le prélèvement veineux pour l'obtention du PRF avait lieu avant le début de la chirurgie ou juste après l'extraction selon les auteurs.

À la suite de l'intervention chirurgicale, un suivi uniquement clinique, ou clinique et radiologique, est instauré sur une période de 3 à 6 mois.

Le critère d'évaluation du succès de la chirurgie le plus rencontré dans les études était une cicatrisation muqueuse complète, ainsi qu'une absence de signes cliniques de MRONJ. Sur les 217 patients traités avec adjonction de PRF, seul 1 patient a été diagnostiqué d'une BRONJ lors du suivi (11).

L'inhibition de l'activité ostéoclastique induite par les BP conduit à augmenter le délai de cicatrisation de alvéoles après une extraction (29). L'effet clinique direct du PRF est une épithélialisation précoce du site chirurgical en raison de ses propriétés de relargages comprises entre une semaine et 28 jours (11,13,14). Cette propriété laisse suggérer que le PRF entre en compétition avec la suppression des cellules muqueuses et l'inhibition de l'activité ostéoclastique entraîné par les BP (13).

Dans deux études, des séances de stimulation laser ont été mises en place entre le lendemain de l'intervention et 28 jours post-opératoire. Le laser entraîne une accélération de la cicatrisation et de la réparation tissulaire, une augmentation de la sécrétion de facteurs de croissance et de la vitesse de différenciation des cellules souches, et stimule l'angiogenèse (14,29).

4.3 PRF dans le traitement des stades précoces de MRONJ

Trois études comprenaient dans leur échantillon des patients atteints de MRONJ au Stade 0, pour un total de 51 patients. Ces études étaient prospectives ou rétrospectives (14,23,26).

Parmi les 51 patients, un seul patient a été traité chirurgicalement avec apport de PRF (23). Tous les autres patients ont bénéficié d'un traitement par antibiothérapie. D'après les recommandations de l'AAOMS, les patients du Stade 0 doivent bénéficier d'un traitement symptomatique et d'une prise en charge conservatrice des autres facteurs locaux tels que les caries ou les maladies parodontales, ce qui expliquerait que dans les deux autres études, les patients n'aient pas reçu de traitement chirurgical.

Le protocole opératoire de l'étude de Zelinka et al. était le suivant :

- Anesthésie locale avec articaïne adrénalinée
- Élévation d'un lambeau mucopériosté
- Exérèse de l'os nécrosé avec instrument rotatif, irrigation et régularisation osseuse

- Mise en place du L-PRF dans la lésion
- Sutures étanches

Le L-PRF était préparé avant la chirurgie. Le caillot a été débarrassé de sa base rouge puis réduit de volume grâce à une légère pression à l'aide d'une compresse humide.

Zelinka et al. mentionnent les propriétés intéressantes du PRF tels que le relargage prolongé de facteurs de croissance et une matrice de fibrine stable. La fibrine constitue un guide naturel pour l'angiogenèse. L'angiogenèse consiste en la formation de nouveaux vaisseaux sanguins au niveau d'une plaie. Elle nécessite une matrice extracellulaire pour permettre la migration, la division et la différenciation en cellules endothéliales. Les propriétés angiogéniques d'une matrice de fibrine s'expliquent par la structure tri-dimensionnelle du caillot et par les actions simultanées des cytokines qui s'y trouvent. Les principaux facteurs induisant l'angiogenèse tels que le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et le Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) se trouvent dans le caillot de fibrine. De plus, la rigidité de la matrice influence grandement sur la formation capillaire, par la réponse des cellules endothéliales aux stimulations des facteurs de croissances (30).

Un suivi clinique périodique sur une période d'un an. Le critère d'évaluation du succès était l'absence d'exposition osseuse. Une cicatrisation complète a été observée dans l'année suivant l'intervention.

4.4 PRF dans le traitement des stades avancés de MRONJ

Sur les 14 études faisant référence à des protocoles de traitement de MRONJ, 3 études étaient des essais cliniques (18,19,22). L'étude de Steller et al. était une étude in vitro, et toutes les autres étaient des études prospectives ou rétrospectives.

En regroupant tous les articles, on obtient le protocole chirurgical suivant :

- Anesthésie générale ou locale adrénalinée en fonction de l'état général du patient
- Lambeau muco-périosté
- Résection de l'os nécrosé, séquestromie +/- oséctomie périphérique
- Régularisation des bords osseux
- Mise en place de la membrane ou du caillot de PRF
- Fermeture étanche de la lésion
- Antibiothérapie post-opératoire

Quatre études ont utilisé le PRF sous forme de caillot, parmi lesquelles trois ont utilisées du L-PRF (17,23,24) et une du A-PRF (20). Les caillots ont été déchargés de leur base rouge et du surnageant acellulaire avant d'être insérés dans les alvéoles.

Six études ont mis en place le PRF sous forme de membrane dont quatre ont utilisé du L-PRF (12,14,25,27) et deux du A-PRF (18,21). Les membranes ont été obtenues à l'aide d'une PRF-box ou grâce à une légère pression effectuée à l'aide d'une compresse humide. Giudice et al. justifient leur choix en mentionnant la faible vitesse de centrifugation qui augmenterait le relargage de facteurs de croissance du PRF et influencerait directement la régénération tissulaire.

Les trois dernières études ont utilisé du L-PRF mais n'ont pas précisé sous quelle forme (19,22,26).

Des sutures sans tension ont été faites afin de stabiliser le PRF, sauf dans le cas de Park et al. 2021 où une fermeture primaire a été effectuée.

Steller et al. comparaient les effets du PRP et du PRF sur les cellules traitées par zoledronate. Ils ont mis en évidence une inhibition de la migration et de la prolifération des fibroblastes et des ostéoblastes par le zoledronate. En comparaison avec le PRP, un effet positif a été observé sur la migration des ostéoblastes après administration de PRF. Le PRF a montré une augmentation constante de la prolifération des fibroblastes et des ostéoblastes par rapport au PRP. Les leucocytes présents dans le PRF semblent augmenter la libération de certains facteurs de croissances (TGF-B1, VEGF, PDGF-AB) et contribueraient ainsi à l'angiogenèse, la production de matrice, et l'hypercellularité (28).

La gestion de l'infection représente un des objectifs du traitement des MRONJ. Une colonisation bactérienne est retrouvée dans plus de 80% des cas de MRONJ. Le micro-organisme le plus retrouvé dans cette pathologie est *Actinomyces* (19). Les MRONJ sont associées à une réduction de la réponse immunitaire due aux BP (17).

De plus, le manque d'épithélialisation de la lésion expose l'os à la population microbienne buccale, entraînant le développement d'infections persistantes et récurrentes (18). Le L-PRF agit comme une barrière entre l'os alvéolaire et la cavité orale (18,25). L'application de PRF a significativement réduit l'incidence d'infection post-opératoire dans l'étude de Giudice et al..

Les leucocytes présents dans le L-PRF agissent comme un agent anti-infectieux et jouent un rôle dans la régulation immunitaire (19,27).

Le suivi instauré était clinique et/ou radiographique selon les auteurs, et était compris entre 30 jours et 74 mois. Les critères d'évaluation étaient l'absence d'exposition osseuse, un recouvrement muqueux complet et l'absence douleur.

Une résolution de la MRONJ a été observée chez 336 patients traités avec adjonction de PRF, et 33 retards de cicatrisation chez les patients contrôles ont pu être constatés.

Kim et al. ont mis en évidence une différence significative de la réponse au traitement en fonction du stade de la MRONJ, plus le stade est élevé et moins elle répond au traitement (17).

Dans leur étude, Giudice et al. ont observé une différence significative entre le groupe contrôle et le groupe PRF (87.5 % de succès) après 1 mois post-opératoire.

Après 6 mois, l'étude de Tenore et al. montre une cicatrisation complète chez tous les patients du groupe d'étude (PRF + photo-biomodulation) avec une différence significative par rapport aux deux groupes contrôles (sans PRF) (25).

Le L-PRF est un agent physiologique qui permet une réduction des risques de contamination, d'œdème et de douleur post opératoire, permettant ainsi l'amélioration de la qualité de vie (12).

Giudice et al. ont évalué les douleurs post-opératoires grâce à l'échelle visuelle analytique. L'application de PRF après la chirurgie a significativement réduit la douleur uniquement à T1=1mois entre le groupe PRF (EVA=2.66) et le groupe contrôle (EVA=3.73) (18).

4.5 Qualité des études

Les études randomisées incluses dans cette revue ont montré un risque de biais incertain, à cause du manque d'information concernant la performance, l'affectation dans les groupes et la détection.

Au même temps, dans les études non randomisées a été mis en évidence un risque modéré, dû au manque d'information et aux modalités d'inclusion et d'exclusion des patients.

Une telle qualité dans les études entraîne sans doute des limites d'interprétation et d'extrapolation des résultats.

À l'avenir, davantage d'études randomisées présentant une description rigoureuse des critères d'inclusion des patients seraient envisageables, pour une meilleure compréhension du rôle du PRF dans la prise en charge de l'ostéoporose.

Conclusion

L'ostéonécrose des mâchoires, qu'elle soit la conséquence d'un traitement chimique (biphosphonates, agent antirésorption ou antiangiogénèse) ou d'un traitement radiologique, représente une complication rare mais sévère lorsqu'elle survient. En effet, la littérature a montré à plusieurs reprises les répercussions que les biphosphonates et la radiothérapie ont sur le système de vascularisation, en particulier sur la diminution du facteur de croissance vasculaire.

C'est dans cette optique que de nombreuses études proposent des protocoles intégrant le PRF dans la gestion de ces patients à risque, ou diagnostiqués d'ostéonécrose.

Cette revue sur l'utilisation de ce produit a mis en évidence le rôle bénéfique qu'il peut avoir dans la prévention et le traitement de cette pathologie, particulièrement grâce à sa grande concentration en facteurs de croissances qui favorisent l'angiogénèse et la prolifération des ostéoblastes, luttant ainsi contre les phénomènes d'hypovascularisation et d'hypocellularité.

Il joue également un rôle dans le contrôle des infections, la diminution de la douleur et la réduction du temps de cicatrisation. Son origine autogène, son excellent rapport coût/bénéfice ainsi que sa facilité de mise en œuvre en font un élément de choix.

Toutefois, cette revue présente plusieurs limites. L'analyse générale des biais révèle un taux de risque de biais modéré pour les études randomisées et non randomisées, entraînant ainsi des limites d'interprétation.

La majorité des études intégrées sont prospectives ou rétrospectives, et les études randomisées sur ce sujet sont peu nombreuses et intègrent souvent des échantillons de petite taille. Davantage d'essais randomisés avec des échantillons plus larges seraient plus appropriés pour confirmer ces résultats.

Bibliographie

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw— 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56.
2. Palma Lf, Marcucci M, Remondes Cm, Chambrone L. Leukocyte- and platelet-rich fibrin does not provide any additional benefit for tooth extraction in head and neck cancer patients post-radiotherapy : a randomized clinical trial. *Med Oral.* 2020;e799-804.
3. Kün-Darbois JD, Fauvel F. Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws : update and current management. *Morphologie.* 2021;105(349):170-87.
4. Zehr LJ, Cooper JS. Mandible osteoradionecrosis. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2021. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430917/>
5. Davis DD, Hanley ME, Cooper JS. Osteoradionecrosis. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2021. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430818/>
6. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part I : technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e37-44.
7. Miron Richard J, Miron Richard J, Choukroun Joseph. Platelet rich fibrin in regenerative dentistry : biological background and clinical indications. Hoboken Chichester : Wiley Blackwell; 2017 XVIII-268 p.
8. Renaud J, Martin V, Dagenais P. Les normes de production des revues systématiques : guide méthodologique. Montréal : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2013.
9. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343(oct18 2):d5928-d5928.
10. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. The risk of bias in non-randomized studies – of interventions (robins-i) assessment tool. :22.
11. Poxleitner P, Steybe D, Kroneberg P, Ermer MA, Yalcin-Ülker GM, Schmelzeisen R, et al. Tooth extractions in patients under antiresorptive therapy for osteoporosis : primary closure of the extraction socket with a mucoperiosteal flap versus application of platelet-rich fibrin for the prevention of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2020;48(4):444-51.
12. Şahin O, Akan E, Tatar B, Ekmekcioğlu C, Ünal N, Odabaşı O. Combined approach to treatment of advanced stages of medication-related osteonecrosis of the jaw patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021;S1808869421000768.

13. Asaka T, Ohga N, Yamazaki Y, Sato J, Satoh C, Kitagawa Y. Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy : a trial study. *Clin Oral Invest.* 2017;21(7):2165-72.
14. Nica DF, Riviş M, Roi CI, Todea CD, Duma VF, Sinescu C. Complementarity of photo-biomodulation, surgical treatment, and antibiotherapy for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Medicina.* 2021;57(2):145.
15. Miranda M, Gianfreda F, Raffone C, Antonacci D, Pistilli V, Bollero P. The role of platelet-rich fibrin (PRF) in the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Scribante A, éditeur. Biomed Res Int.* 2021;2021:1-8.
16. Ehrenfest DMD, Pinto NR, Pereda A, Jiménez P, Corso MD, Kang BS, et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth facto. *Platelets.* 2018;29(2):171-84.
17. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : a prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(9):854-9.
18. Giudice A, Barone S, Giudice C, Bennardo F, Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw ? A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;126(5):390-403.
19. Park JH, Kim JW, Kim SJ. Does the addition of bone morphogenetic protein 2 to platelet-rich fibrin improve healing after treatment for medication-related osteonecrosis of the jaw ? *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(6):1176-84.
20. Dinc O, Zurac S, St F, Bucur MB, Bodnar DC, VI C, et al. Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(3):961-4.
21. Nørholt SE, Hartlev J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin : a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(10):1256-60.
22. Park J, Alfafara AM, Park YL, Bae J, Kim S. Medication-related osteonecrosis of the maxilla : prognosis of oral surgery combined with endoscopic sinus surgery. *Oral Dis.* 2021;27(4):962-9.
23. Zelinka J, Blahak J, Perina V, Pacasova R, Treglerova J, Bulik O. The use of platelet-rich fibrin in the surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw : 40 patients prospective study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2021;165(3):322-7.
24. Esen A, Akkulah S. Management of large oroantral fistulas caused by medication-related osteonecrosis with the combined sequestrectomy, buccal fat pad flap and platelet-rich fibrin. *J Maxillofac Oral Surg.* 2021;20(1):76-82.
25. Tenore G, Zimbalatti A, Rocchetti F, Graniero F, Gaglioti D, Mohsen A, et al. Management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) using leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) and photobiomodulation : a retrospective study. *JCM.* 2020;9(11):3505.
26. Valente NA, Chatelain S, Alfonsi F, Mortellaro C, Barone A. Medication-related osteonecrosis of the jaw : the use of leukocyte-platelet-rich fibrin as an adjunct in the treatment. *J Craniofac Surg.* 2019;30(4):1095-101.

27. Özalp Ö, Yıldırım N, Öztürk C, Kocabalkan B, Şimşek Kaya G, Sindel A, et al. Promising results of surgical management of advanced medication related osteonecrosis of the jaws using adjunctive leukocyte and platelet rich fibrin. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):613.
28. Steller D, Herbst N, Pries R, Juhl D, Hakim SG. Positive impact of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin on viability, migration and proliferation of osteoblasts and fibroblasts treated with zoledronic acid. *Sci Rep*. 2019;9(1):8310.
29. Şahin O, Tatar B, Ekmekcioğlu C, Aliyev T, Odabaşı O. Prevention of medication related osteonecrosis of the jaw after dentoalveolar surgery : an institution's experience. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(8):e771-6.
30. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part IV : clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e56-60.

Table des figures

Figure 1 : Effet des BP sur les ostéoclastes	6
Figure 2 : Les différentes couches du PRF	8
Figure 3 : Diagramme de flux	12
Figure 4 : Préparation d'une membrane de PRF à l'aide d'une PRF box.....	14
Figure 5 : Évaluation des risques de biais selon l'outil d'évaluation de la Collaboration Cochrane	19
Figure 6 : Évaluation des risques de biais selon l'outil ROBINS-I.....	22

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification des MRONJ.....	4
Tableau 2 : Échelle de l'ostéonécrose de Notani	5
Tableau 3 : Résultats des études de prévention	13
Tableau 4 : Résultats des études de traitement.....	16
Tableau 5 : Risque de biais études randomisées.....	18
Tableau 6 : Risque de biais études non randomisées	21

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Docteur Francesca Mangione

Professeur Vianney DESCROIX

Vu, le Président d' Université Paris Cité

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Vianney DESCROIX

Le rôle du PRF dans la prévention et le traitement de l'ostéonécrose des mâchoires

Annaëlle Larochelle. Le rôle du Platelet-rich fibrin dans la prévention et le traitement de l'ostéonécrose. 2022. 34 p. : ill., graph., tabl. Réf. bibliographiques p. 30-32.

Sous la direction de Mme le Docteur Francesca Mangione

Université Paris Cité
UFR d'Odontologie
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge
5, rue Garancière - 75006 Paris