



HAL
open science

Le rôle du Platelet-Rich Fibrin dans la néoangiogenèse : une revue systématique de littérature

Nazib Shakh Amin

► **To cite this version:**

Nazib Shakh Amin. Le rôle du Platelet-Rich Fibrin dans la néoangiogenèse : une revue systématique de littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04218048

HAL Id: dumas-04218048

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04218048v1>

Submitted on 26 Sep 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.

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

FACULTÉ DE SANTÉ

UFR D'ODONTOLOGIE

Année 2023

N° D084

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 12 juin 2023

Par

Nazib SHAKH AMIN

**Le rôle du Platelet-Rich Fibrin dans la néoangiogenèse : une revue
systématique de littérature**

Dirigée par Mme le Docteur Francesca Mangione

JURY

M. le Professeur Benjamin Salmon

Président

Mme le Docteur Francesca Mangione

Assesseur

M. le Docteur Adrian Brun

Assesseur

M. le Docteur Emmanuel Belhassen

Assesseur

M. le Docteur Fadel Bellakhdar

Invité



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.

Nazib SHAKH AMIN

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 M. le Professeur Benjamin Salmon ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Chirurgie Orale ; Docteur de l'Université Paris Descartes ; Docteur d'État en Odontologie ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Vice-Doyen de l'UFR d'Odontologie - Université Paris Cité ; Chef de service de l'hôpital Bretonneau ;

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 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

Qui me fait l'honneur particulier de diriger ce travail. Merci infiniment pour votre aide, votre dévouement et vos conseils ainsi que votre bienveillance et votre pédagogie. Vous m'avez beaucoup appris et ce fut un plaisir d'avoir partagé cette expérience avec vous. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude.

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 ;

Qui me fait l'honneur de siéger dans ce jury. Merci pour votre encadrement, pour vos conseils et votre écoute à l'hôpital. Merci également pour votre empathie et votre indulgence. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon respect, et de mes sincères remerciements.

À M. le Docteur Emmanuel Belhassen ; 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. Merci de m'avoir partagé votre sens de l'observation. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

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

Merci infiniment pour votre encadrement, et votre patience aussi bien dans la vie professionnelle que personnelle. Merci de m'avoir fait confiance, à plus d'un titre, et de m'avoir donné confiance. Grâce à vous, j'ai appris la rigueur, la volonté de performer mais aussi d'analyser les limites, les échecs et ce, dans le but de toujours progresser et me dépasser avec pour intérêt premier celui du patient.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

La capacité à favoriser la cicatrisation trouve son origine dans la néoangiogenèse. Ce processus consiste en la morphogenèse d'un arbre vasculaire complexe et multifonctionnel à partir d'un réseau vasculaire existant. Par chimiotactisme des facteurs de croissance les cellules endothéliales vont migrer et proliférer pour former une arborescence de néo vaisseaux en vue de rétablir la circulation sanguine. Afin de stimuler ces processus, des produits dérivés du sang tel que le PRF sont utilisés. Cette technologie basée sur l'activité biologique de la molécule de fibrine fait partie de notre arsenal thérapeutique depuis plusieurs années. Différents mécanismes d'action du PRF sur la réparation/régénération tissulaire ont été évoqués. Afin de comprendre le rôle du PRF dans la néoangiogenèse, nous avons réalisé une revue systématique de littérature. Dans cette revue, nous avons investigué l'impact du PRF sur les processus de néoangiogenèse. Les bases de données PubMed et ScienceDirect ont été interrogées. L'équation de recherche a permis d'obtenir un total de 147 références dont 33 répondent aux critères d'éligibilité. Dans la majorité des études, le PRF stimule la néoangiogenèse grâce aux facteurs de croissance. Cette néovascularisation permet l'accélération de la cicatrisation des tissus mous et minéralisés. L'utilisation du PRF est donc prometteuse pour ses effets pro-angiogéniques, ostéoconducteurs, ostéoinducteurs et anti-inflammatoire.

Discipline ou spécialité :

Chirurgie orale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Fibrine riche en plaquettes ; Revues systématiques comme sujet

Rameau : Cicatrisation ; Néovascularisation

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

The ability to promote wound healing originates in neoangiogenesis. This process consists in the morphogenesis of a complex and multifunctional vascular tree from an existing vascular network. By chemotaxis of growth factors, endothelial cells will migrate and proliferate to form a tree of neo-vessels in order to restore blood flow. To stimulate these processes, blood-derived products such as PRF are used. This technology based on the biological activity of the fibrin molecule has been part of our therapeutic arsenal for several years. Different mechanisms of PRF on tissue repair/regeneration have been discussed. In order to understand the role of PRF in neoangiogenesis, we performed a systematic review of literature. In this review, we investigated the impact of PRF on neoangiogenesis processes. PubMed and ScienceDirect databases were searched. The search equation yielded a total of 147 references, of which 33 met the eligibility criteria. In the majority of studies, PRF stimulates neoangiogenesis through growth factors. This neovascularization accelerates the healing of soft and mineralized tissue. The use of PRF is therefore promising for its pro-angiogenic, osteoconductive, osteoinductive and anti-inflammatory effects.

Branch or specialty :

Oral Surgery

English keywords (MeSH) :

Systematic Reviews as Topic ; Platelet-Rich Fibrin

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- α -SMA : Alpha Smooth Muscle Actin
- A-PRF : Advanced Platelet Rich Fibrin
- AAOMS : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
- Ang : Angiopoïétine
- ATP : Adénosine Triphosphate
- BMP : Bone Morphogenetic Protein
- BOP : Bleeding On Probing
- CAM : ChorioAllantoic Membrane
- CGF : Concentrated Growth Factor
- CRP : C-Reactive Protein
- CSM : Cellule Souche Mésoenchyateuse
- DPI : Dent Permente Immature
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- EVA : Echelle Visuelle Analogique
- FDP : Fibrinogen Degradation Products
- FGF : Fibroblast Growth Factor
- I-PRF : Injectable Platelet Rich Fibrin
- IGF : Insulin-like Growth Factor
- IL : InterLeukine
- IPR : Inflammatory Proliferative Remodeling
- L-PRF : Leucocyte and Platelet Rich Fibrin
- LIPOE : Lésion Inflammatoire Périapicale d'Origine Endodontique
- LSC: Low Speed Concept
- MEC : Matrice Extra Cellulaire
- MMP : Matrix Metalloproteinase
- MTA : Mineral Trioxide Aggregate
- OHRQuOL : Oral Health-Related Quality Of Life
- PDGF : Platelet Derived Growth Factor

- PRF : Platelet Rich Fibrin
- PRP : Platelet Rich Plasma
- PWAT : Photographic Wound Assessment Tool
- REP : Regeneration Endodontic Procedure
- RFA : Resonance Frequency Analysis
- ROBINS : Risk Of Bias In Non-randomized Studies
- RPM : Rotation Par Minute
- SYRCLE : Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation
- TD : Tissus Durs
- TGF- β : Transforming Growth Factor Beta
- TM : Tissus Mous
- TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha
- VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : ANGIOGENESE ET REPARATION/REGENERATION TISSULAIRE	4
1.1 LA NEONAGIOGENESE	4
1.1.1 Les capillaires sanguins	4
1.1.2 Les molécules pro et anti-angiogéniques	6
1.1.3 Les étapes de l'angiogenèse	8
1.2 LE PLATELET-RICH FIBRIN (PRF)	9
1.2.1 Protocole de préparation du PRF.....	10
1.2.2 Propriétés du PRF	12
1.2.3 Évolution des protocoles de PRF.....	14
2 : MATERIELS ET METHODES	17
2.1 STRATEGIE DE RECHERCHE.....	17
2.2 CRITERES D'ELIGIBILITE	17
2.3 PROTOCOLE DE SELECTION DES ARTICLES ET ANALYSE DES DONNEES	17
2.4 ANALYSE DE LA QUALITE ET DU NIVEAU DE PREUVE.....	18
3 : RESULTATS	20
3.1 TYPE ET CARACTERISTIQUES DES ETUDES INCLUSES	20
3.1.1 Etudes pré-cliniques.....	21
3.1.2 Etudes cliniques	26
3.2 QUALITE DES ETUDES ET RISQUE DE BIAIS	34
3.2.1 Etudes pré-cliniques.....	34
3.2.2 Etudes cliniques	36
4 : DISCUSSION	39
4.1 LES EFFETS PRO-ANGIOGENIQUES DU PRF SUR LES TISSUS MINERALISES	39
4.2 LES EFFETS PRO-ANGIOGENIQUES DU PRF SUR LES TISSUS MOUS	42
4.3 PROTOCOLE PRF ET INFLUENCE SUR LA NEOANGIOGENESE	45
4.4 RISQUE DE BIAIS.....	46
CONCLUSION	47
BIBLIOGRAPHIE	48
TABLE DES FIGURES	53

TABLE DES TABLEAUX..... 54

Introduction

La survenue d'une lésion signale au corps la nécessité d'une réponse biologique en vue de la réparer, cette réponse est la cicatrisation. Elle est un processus physiologique complexe multicellulaire impliquant une cascade d'évènements précis dans le temps et l'espace. La cicatrisation va conduire à la réparation et/ou régénération tissulaire de la lésion. Celle-ci est permise grâce au système nerveux sensitif et au système immunitaire inné qui vont conduire à l'étape essentielle de la néoangiogenèse. Cette étape clé de la cicatrisation permet l'établissement d'une néovascularisation pour enfin aboutir aux phénomènes de fibrogenèse et/ou ostéogenèse. L'ensemble de ce processus est mis en place en vue d'éviter une hémorragie et/ou une infection microbienne, de rétablir l'homéostasie de l'organisme et in fine, de conduire à la régénération ad integrum du tissu lésé.

L'angiogenèse consiste en la mise en place d'un réseau vasculaire permettant l'apport de tous les intervenants de la cicatrisation incluant les cellules, les cytokines et les médiateurs de l'inflammation.

La néoangiogenèse joue un rôle crucial dans de nombreuses thérapies et pathologies, notamment en ingénierie tissulaire et en médecine régénérative. Aujourd'hui en médecine, en chirurgie maxillo-faciale et en dentisterie, l'amélioration de la cicatrisation est constamment recherchée.

Le PRF s'obtient avec la centrifugation du sang périphérique du patient, dans des tubes spécifiques dont les surfaces en verre déclenchent la cascade de coagulation et l'activation des plaquettes. Celui-ci est constitué d'une matrice tridimensionnelle dans laquelle un nombre important de molécules bioactives – cytokines, chimiokines, facteurs de croissance, fibrinogène, fibronectine, thrombospondin, protéine d'adhésion et facteurs de coagulation – sont piégées puis relarguées de manière constante et continue dans le temps. Le PRF va donc mimer une matrice cicatricielle ad integrum permettant une accélération de la néoangiogenèse grâce aux molécules relarguées tels que le VEGF.

Nous avons entrepris de réaliser cette revue systématique de la littérature afin de comprendre les effets du PRF dans l'angiogenèse en fonction du tissu régénéré.

1 : Angiogenèse et réparation/régénération tissulaire

La cicatrisation est un processus physiologique fondamental inéluctable permettant de restaurer l'intégrité des tissus lésés et se déroulant en plusieurs étapes. Lors des premières étapes, plusieurs processus, comme la vasodilatation des vaisseaux, vont se mettre en place avec l'intervention notamment des plaquettes, qui sont les premières cellules arrivées sur le site. Leur activation va permettre la libération du contenu de leurs α granules. Au cours de ces étapes préliminaires, un grand nombre de molécules va être relargué permettant l'activation et le chimiotactisme de plusieurs cellules responsables des prochaines étapes de la cicatrisation (1).

C'est alors qu'une multitude de dialogues cellulaires et de cascades de signalisation vont se mettre en place grâce aux cytokines plaquettaires et aux médiateurs de l'inflammation pour aboutir à la néoangiogenèse (1).

1.1 La néoangiogenèse

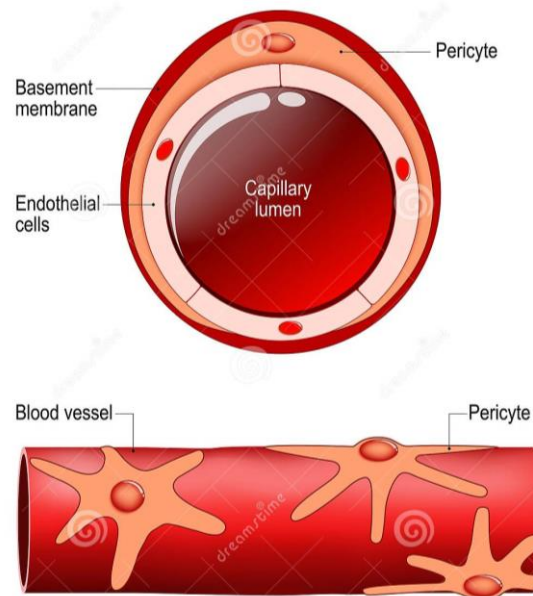
La néoangiogenèse est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire existant. Elle est essentielle pour la régénération tissulaire et l'homéostasie. Ce processus implique le mouvement et la différenciation de cellules endothéliales et non endothéliales (péricytes, cellules musculaires lisses), dont le résultat final est la morphogenèse d'un arbre vasculaire complexe et multifonctionnel (2).

1.1.1 Les capillaires sanguins

Lors des étapes de la cicatrisation, les différentes populations de cellules arrivent de la circulation générale au site lésé via les capillaires sanguins, lieu des échanges gazeux et métaboliques entre le sang et les tissus. Les capillaires naissent d'une artériole terminale, sont anastomosés entre eux puis convergent vers une veinule post capillaire. A leur partie initiale, la paroi renferme quelques fibres musculaires circulaires associées à des terminaisons nerveuses formant le sphincter pré-capillaire (permet la régulation de l'écoulement du sang dans le lit capillaire). Ils présentent une structure relativement simple avec (3) :

- Un endothélium
- Une membrane basale
- Par endroit, quelques cellules musculaires : péricytes

Figure 1 : Structure du vaisseau sanguin



Source : Designua, « Anatomie de pericyte. Structure de vaisseau sanguin. Section de capillaire illustration de vecteur - illustration du cellules », 2023.

Les cellules endothéliales jouent un rôle dans le métabolisme de certains médiateurs et de certaines hormones. Toutes les cellules endothéliales ont des propriétés anticoagulantes, fibrinolytiques et anti-agrégants plaquettaires. Par leurs propriétés de pinocytose, les cellules de l'endothélium peuvent participer à l'épuration du sang. Elles peuvent même se détacher et transporter des éléments phagocytés.

La diapédèse est le passage des cellules sanguines dans le tissu conjonctif voisin. Par ce mécanisme les leucocytes (polynucléaires, cellules histio-monocytaires et lymphocytes) peuvent se fixer transitoirement dans le conjonctif, en particulier le conjonctif sous-cutané et le chorion des muqueuses, pour assurer la défense des tissus. Cette migration cellulaire est peu importante à l'état normal, mais augmente considérablement au cours des agressions. C'est un facteur de développement de l'inflammation (3)(4).

L'angiogenèse est régulée par une étroite balance entre les agents pro-angiogéniques (ou positifs) et anti-angiogéniques (ou négatifs). Les cellules endothéliales ont un taux de renouvellement très lent, l'arbre vasculaire étant en général quiescent. Le maintien de la quiescence endothéliale est dû à la dominance de régulateurs négatifs. La néoangiogenèse est donc due à l'induction d'un régulateur positif, ou à la perte d'un régulateur négatif, ou encore aux deux combinés (2)(5).

1.1.2 Les molécules pro et anti-angiogéniques

La recherche de molécules impliquées dans la régulation de l'angiogenèse a conduit à l'identification de plusieurs familles aux fonctions différentes, comprenant des facteurs de croissance polypeptidiques (cytokines), des molécules d'adhérence et des enzymes protéolytiques. Parmi les cytokines impliquées dans la régulation positive de l'angiogenèse, les mieux étudiées appartiennent aux familles du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et du Fibroblast Growth Factor (FGF). Alors que le rôle régulateur de VEGF dans l'angiogenèse est clairement établi, il n'en est pas de même pour les FGF. Trois autres familles de cytokines ont été impliquées dans la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, notamment pour l'assemblage de leur paroi et le maintien de l'intégrité vasculaire. Ces 3 familles comprennent le Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), le Transforming Growth Factor β (TGF β) et les angiopoïétines (2).

1.1.2.1 La voie de signalisation VEGF/VEGFR

Le VEGF est sécrété par les cellules musculaires lisses situées dans la paroi des vaisseaux sanguins ou péricytes. La famille des VEGF comporte 5 membres dont le VEGF-A qui possède le rôle dominant dans l'angiogenèse. Le VEGF se lie à deux récepteurs à activité tyrosine kinase exprimés par les cellules endothéliales et hématopoïétiques : le récepteur de type 1 (VEGF receptor-1 ou VEGFR-1) et le récepteur de type 2 (VEGFR-2). Après liaison avec le VEGF, le VEGFR-2 transmet des signaux mitogéniques, alors que le VEGFR-1 et le VEGFR-2 induisent des signaux migratoires (6,7).

Le VEGFR-1 est exprimé dans les cellules endothéliales et au niveau de cellules non endothéliales, comme les cellules souches hématopoïétiques, ainsi que les macrophages et les monocytes. Parallèlement, le VEGFR-2 est également exprimé par les cellules endothéliales mais son affinité pour le VEGF est moindre. La liaison du VEGF à ces 2 récepteurs qui agissent en synergie, stimule la prolifération et le chimiotactisme des cellules de l'immunité ainsi que les cellules endothéliales et péricytes (6)(7)(8)(2).

Le VEGF joue donc un rôle important dans les premières phases de l'angiogenèse. Il faut cependant souligner que le VEGF est nécessaire, mais probablement pas suffisant à lui seul, pour induire l'angiogenèse, et que la présence d'autres régulateurs positifs de l'angiogenèse, et/ou la perte de régulateurs négatifs, est requise pour le déclenchement d'une réponse néovasculaire complète (6)(7)(8)(2).

1.1.2.2 La voie de signalisation PDGF/PDGFR

Le PDGF, une cytokine plaquettaire, participe à la prolifération, la survie et la mobilité de nombreux types de cellules dont les fibroblastes. Il régule également le recrutement de péricytes, la sécrétion de facteurs pro-angiogéniques, la prolifération et la migration des cellules endothéliales ainsi que la formation tubulaire lors de la néoformation de vaisseaux sanguins (7).

1.1.2.3 La voie de signalisation des angiopoïétines

Les angiopoïétines jouent un rôle crucial dans le maintien de la quiescence des vaisseaux. Ils représentent une famille de cytokines récemment identifiées, dont la connaissance a contribué de manière importante à la compréhension des mécanismes moléculaires qui règlent la maturation des vaisseaux sanguins au cours de l'angiogenèse. Sécrétés par les plaquettes, 2 ligands de cette famille concernent la néoangiogenèse, l'Angiopoïétine 1 (Ang1) et l'Angiopoïétine 2 (Ang2). Ces 2 molécules sont des agonistes du récepteur à activité tyrosine kinase Tie2, dont l'expression est restreinte aux cellules endothéliales et hématopoïétiques. Ang1 stimule les interactions entre les cellules endothéliales et périvasculaires et la survie des cellules endothéliales ce qui favorise la stabilité des vaisseaux sanguins (9)(2).

L'angiopoïétine-2 (Ang2) se lie avec une affinité semblable à celle de l'Ang1, mais inhibe la phosphorylation de Tie2 induite par Ang1. Il est sécrété par les cellules endothéliales en réponse à des signaux pro-angiogéniques lors du remodelage vasculaire. Ang2 est donc un antagoniste de Ang1. Ang2 est un facteur pro-angiogénique qui, en antagonisant la fonction stabilisatrice de Ang1, rendrait l'endothélium vasculaire plus susceptible de répondre à des facteurs angiogéniques comme le VEGF (9)(2).

1.1.2.4 Le Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF β -1)

Les TGF sont une megafamille de facteurs de croissance et de différenciation. Dans les processus de cicatrisation, c'est le TGF β 1 qui possède un rôle essentiel. Il a, parmi d'autres activités, la capacité de stimuler la prolifération des ostéoblastes et des chondrocytes, d'être chimioattractif pour les monocytes, d'inhiber les fonctions lymphocytaires (immunosuppression) et d'inhiber la prolifération de divers types de cellules épithéliales et des cellules endothéliales. Il permet également l'épaississement de la matrice extracellulaire par le biais d'un concert de régulations transcriptionnelles : augmentation de la synthèse de composants matriciels (collagène 1 et fibronectine), diminution de la sécrétion de protéases de dégradation, augmentation de la synthèse

d'inhibiteurs de ces protéases. Son rôle est donc crucial lors des dernières étapes de l'angiogenèse, en inhibant les processus de prolifération et en activant la fibrinogénèse (10)(2).

1.1.3 Les étapes de l'angiogenèse

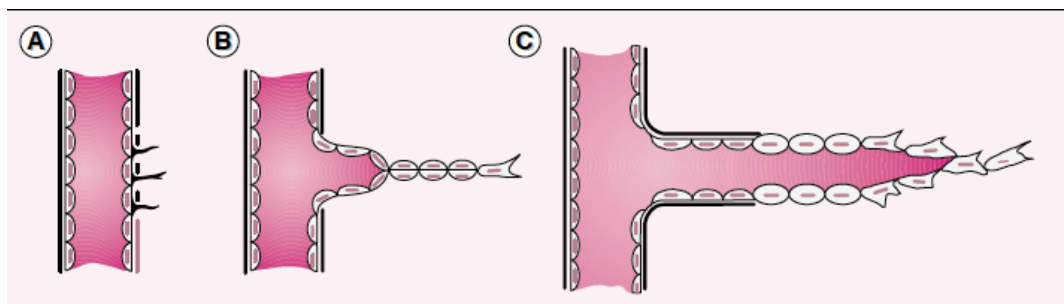
1.1.3.1 La mise en place de la néovascularisation

À la suite de l'activation des plaquettes lors l'hémostase primaire, les α granules vont libérer leur contenu. En parallèle, le chimiotactisme des leucocytes va également les attirer sur le site et elles vont sécréter des cytokines. Après la stabilisation du caillot sanguin en caillot de fibrine, la néoangiogenèse peut alors débuter (2).

Une des premières étapes de l'angiogenèse (phase d'activation) consiste en un détachement des cellules périvasculaires des cellules endothéliales. Elle se poursuit ensuite par la destruction de la paroi du vaisseau sanguin préexistant, grâce à la sécrétion de protéases par les cellules endothéliales. Il s'agit de la dégradation protéolytique de la matrice extracellulaire (MEC) (8).

Par la suite, les cellules endothéliales vont développer un caractère invasif sous l'effet des stimuli angiogéniques (VEGF, Ang1, PDGF, etc.). Celles-ci vont migrer et proliférer en plus de s'organiser en structures tubulaires qui seront initialement dépourvus de lumière canalaire. Le réseau vasculaire nouvellement formé sera alors consolidé au cours d'une période de maturation. Durant cette étape, les cellules endothéliales cessent de proliférer et de migrer, forment une lumière et déposent une nouvelle lame basale. Des péricytes et des cellules musculaires lisses vont être recrutés au niveau des nouveaux capillaires via la sécrétion de PDGF par les cellules endothéliales activées. Les péricytes et les cellules musculaires lisses vont contribuer à la formation d'une paroi vasculaire. Une maturation subséquente du réseau vasculaire pourra se produire via la fusion de capillaires, habituellement recouverts d'une monocouche de péricytes, pour former des artères et des veines entourées de plusieurs couches de cellules musculaires lisses (8)(2).

Figure 2 : Représentation schématique de l'angiogenèse



Source : Pepper et al. « Angiogenèse et morphogénèse de l'arbre vasculaire : de la biologie cellulaire à la clinique », 2000.

La circulation sanguine alors rétablie, les facteurs de croissance comme le TGF β -1 vont inhiber la prolifération et la migration des cellules endothéliales et des péricytes permettant une stabilisation du réseau vasculaire (2).

1.1.3.2 La fibrine, guide physiologique de l'angiogenèse

L'angiogenèse nécessite une matrice extracellulaire pour permettre la migration, la prolifération et le changement de phénotype des cellules endothéliales. Les propriétés angiogéniques de la fibrine sont expliquées par sa structure tridimensionnelle et l'action simultanée des cytokines piégées dans les mailles du réseau de fibrine (11).

Les cellules souches mésenchymateuses de la moelle osseuse contribuent à la régénération tissulaire. Ces cellules sont donc recrutées du sang vers les tissus lésés pour se différencier en différents types cellulaires. Cette différenciation a lieu nécessairement dans une matrice cicatricielle constituée de fibrine et fibronectine (11).

Le caillot de fibrine va alors emprisonner des cellules souches arrivées sur le site grâce à la néovascularisation. Ces cellules vont ensuite converger vers un phénotype sécrétoire et se différencier pour permettre la régénération des tissus mous et des tissus minéralisés (8)(11).

1.2 Le Platelet-Rich Fibrin (PRF)

Aujourd'hui la recherche biomédicale essaie de mettre au point des adjuvants capables de diminuer l'inflammation et accélérer la cicatrisation. Dans notre arsenal thérapeutique, nous disposons d'un panel d'adjuvants permettant de stimuler la cicatrisation et de réduire le risque hémorragique :

- Les éponges collagéniques
- La cellulose oxydée
- Les colles cyanocrylates
- Les colles de fibrines

Ces adjuvants sont basés sur la molécule de base de la coagulation, la fibrine. Initialement développées pour la chirurgie générale, ces techniques se sont étendues à la chirurgie orale et maxillo-faciale. En plus de leurs capacités à accélérer la cicatrisation, ils permettent également une réduction des symptômes post-opératoires. Mais le risque biocontamination, le coût de production et leur protocole d'obtention lourd et complexe pour les praticiens en font des produits de plus en plus délaissés (12)(13).

L'utilisation de concentré plaquettaire basé sur la thérapie cellulaire par facteur de croissance relance la recherche sur les produits dérivés du sang. En 1997, Whitman et coll. développe un produit dérivé

du sang de première génération : le cPRP (concentrated Platelet-Rich Plasma) qui s'obtient par centrifugation du sang du patient (13).

En 2001, en France, l'équipe du Dr Choukroun développe le concentré plaquettaire de 2^{ème} génération en se basant sur la technique du cPRP : le PRF (Platelet-Rich Fibrin). Le PRF est tout simplement du sang centrifugé sans anticoagulant contrairement au cPRP, permettant donc de respecter la réglementation française sur les produits dérivés du sang. L'absence d'anticoagulant offre au PRF un risque de biocontamination quasi nul et son protocole simple rend son utilisation accessible à tous les praticiens (12)(13).

1.2.1 Protocole de préparation du PRF

Le protocole de préparation du PRF consiste à prélever le sang périphérique du patient dans des tubes en verre de 10 mL sans addition d'anticoagulant. Ces tubes sont ensuite centrifugés à 3000 tours/min pendant 10 min (12).

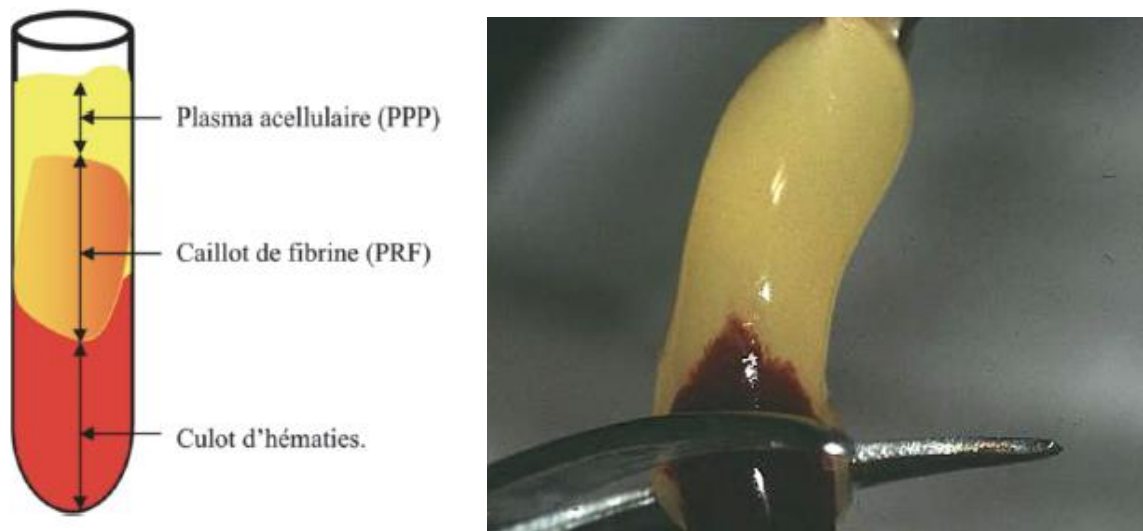
Figure 3 : Centrifugeuse PC02 de Process (A) et 8 tubes centrifugés (B)



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

L'absence d'anticoagulant implique donc l'activation de la majorité des plaquettes au contact de la surface en verre des tubes et donc le déclenchement des cascades de coagulation. Le fibrinogène, molécule qui se trouve dans la partie haute du tube, au contact de la thrombine circulante va se transformer en fibrine. Cette fibrine qui constitue un réseau tridimensionnel est obtenue grâce au phénomène de polymérisation. On obtient alors un caillot de fibrine au milieu du tube, entre le culot d'hématie en bas et le plasma acellulaire en haut. Les plaquettes une fois activées au contact de la surface en verre, vont libérer les contenus de leurs alpha granules et donc les facteurs de croissance. Lors de la centrifugation, un nombre considérable de facteurs de croissance vont alors se retrouver piégés dans le réseau de fibrine du PRF (12)(13).

Figure 4 : Composition et apparence du PRF après centrifugation



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

Après élimination du culot d'hématies à l'aide de ciseaux stériles, le PRF peut être utilisé de plusieurs manières (13) :

- On peut l'utiliser tel quel
- Suite à la compression afin d'éliminer le sérum, il peut être utilisé sous forme de membrane
- Après l'avoir découpé, il peut être utilisé sous forme de « plugs »

Figure 5 : Membrane PRF obtenu après compression du caillot



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

Figure 6 : Caillot de PRF placé sur grille perforée pour l'obtention de membrane et dans les cylindres pour l'obtention de « plug »

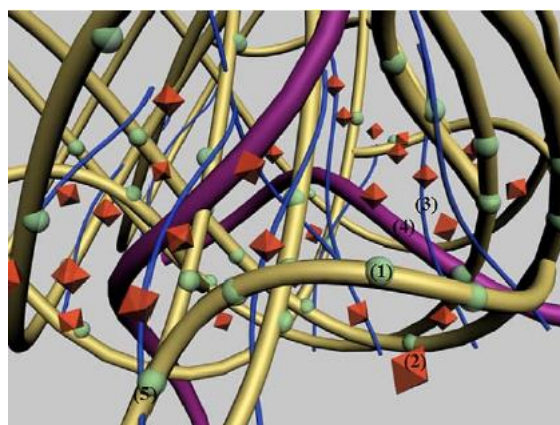


Source : Canellas et al. « Tomographic and histomorphometric evaluation of socket healing after tooth extraction using leukocyte- and platelet-rich fibrin: A randomized, single-blind, controlled clinical trial », 2020.

1.2.2 Propriétés du PRF

Contrairement au caillot obtenu à la suite de l'hémostase, le caillot de PRF est beaucoup plus enrichi en plaquettes. La structure tridimensionnelle du PRF permet donc de piéger la quasi-totalité des plaquettes mais également une majorité de leucocytes et des facteurs de croissance. Parmi les molécules relarguées par les plaquettes, la fibronectine participe à la constitution du réseau tridimensionnel et elle possède une forte affinité pour les facteurs de croissance (1).

Figure 7 : Modélisation de la structure tridimensionnelle du PRF



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

L'addition d'anticoagulant dans le protocole de cPRP déclenche les derniers stades de la coagulation et une polymérisation soudaine de la fibrine grâce à des quantités importantes de thrombine. Ce qui influe donc sur les propriétés mécanique et biologique de la matrice de fibrine. Contrairement au cPRP, le PRF possède la caractéristique de se polymériser naturellement et lentement pendant la centrifugation. De ce fait, la concentration de thrombine provenant uniquement du sang collecté est quasi physiologique (1)(13).

Une concentration élevée de thrombine conduit à un réseau rigide de polymères de fibrines épaisses et qui n'est pas favorable à l'intégration des cytokines et facteurs de croissance dans les mailles du réseau. En revanche, une faible concentration de thrombine permet d'obtenir un réseau flexible tridimensionnel constitué de polymères fins capable de piéger un grand nombre de cytokines et est compatible avec la migration cellulaire. Cette architecture lui confère également une grande élasticité et résistance (1).

Cette polymérisation progressive du PRF permet une intégration également progressive des facteurs de croissance. Lors des stades tardifs de la cicatrisation, la fibronectine va être dégradée progressivement et la libération des facteurs de croissance va suivre le même schéma. C'est cette propriété de relargage progressif qui confère un avantage supplémentaire au PRF par rapport au cPRP. La dégradation du PRF à la suite de son application sur un site lésé se fait jusqu'à 14 jours et donc un relargage de facteurs de croissance tout au long de cette durée.

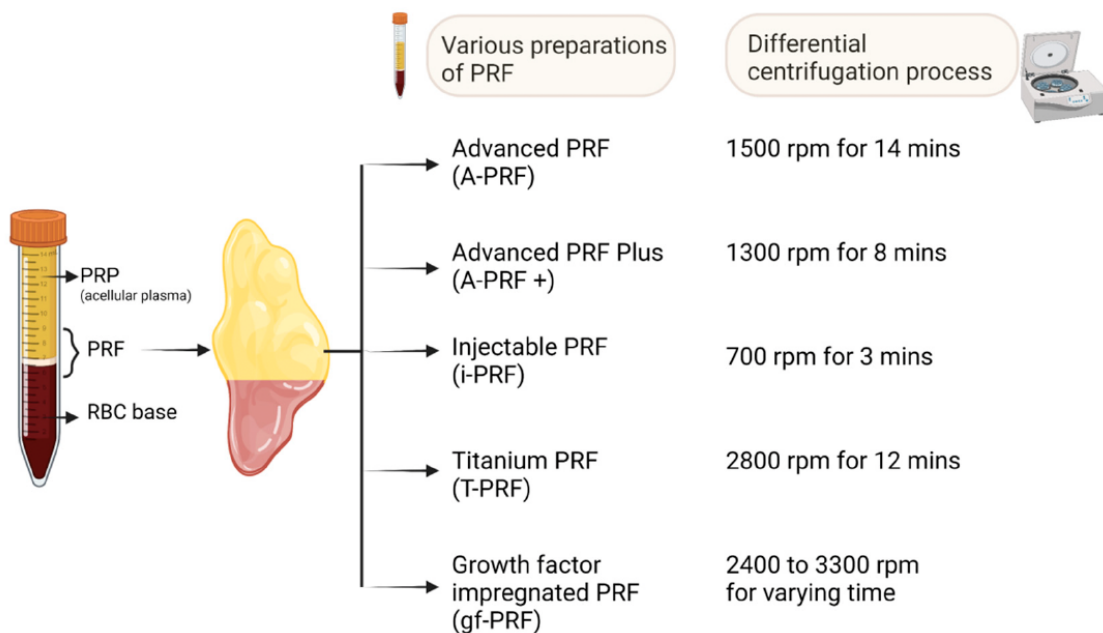
L'angiogenèse, qui est la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, nécessite une matrice extracellulaire pour permettre la migration, la prolifération et la différenciation des cellules endothéliales. Le rôle du PRF dans l'angiogenèse provient de l'organisation tridimensionnelle de la matrice de fibrine qui permet de piéger et relarguer graduellement et progressivement les cytokines. Le grand nombre de plaquettes et leur activation apportent une quantité considérable de facteurs de croissance qui seront disponibles immédiatement sur le site en question. Les différentes cascades de signalisation sont alors déclenchées en masse aboutissant à une accélération des phases inflammatoire et d'angiogenèse (1)(12) (13).

Outre son application répandue en médecine et chirurgie, l'utilisation du PRF en dentisterie s'est largement démocratisée au cours des dernières années. Ses indications dans toutes les disciplines se sont élargies avec des protocoles qui varient en fonction de la situation clinique. Les différentes formes de PRF possèdent des propriétés différentes. Aujourd'hui, l'efficacité des concentrés plaquettaires pour promouvoir la cicatrisation et la régénération tissulaire est au centre des recherches cliniques.

1.2.3 Évolution des protocoles de PRF

En 2001, le protocole de préparation du PRF consistait en une centrifugation à 3000 rpm pendant 10 min. Mais très rapidement, les études ont montré une activation leucocytaire plus importante en diminuant la force de centrifugation. En diminuant la force relative de centrifugation (RCF), on obtient une augmentation du nombre de leucocytes et de plaquettes avec une distribution des cellules plus équilibrée au sein de la matrice de fibrine. C'est ainsi que le PRF prend le nom de L-PRF pour Leucocyte and Platelet Rich Fibrin avec un protocole de préparation à 2700 rpm pendant 12 min (11)(14)(15). Par la suite, d'autres protocoles de préparation ont été mis en place en se basant sur la RCF ainsi que pour répondre à certaines situations cliniques (16).

Figure 8 : Les différentes formes de préparations PRF



Source : Narayanaswamy et al. « Evolution and clinical advances of platelet-rich fibrin in musculoskeletal regeneration », 2023.

1.2.3.1 Le Advanced PRF (A-PRF) et le Advanced PRF Plus (A-PRF+)

Mis au point en 2015, le Dr Choukroun et son équipe ont voulu créer un concentré plaquettaire capable de capturer davantage de monocytes, pour le rendre actif dans la stimulation des greffons osseux. De plus, ils voulaient rendre la transformation en macrophages plus rapide. Le tube, la vitesse de centrifugation, ainsi que le temps de centrifugation sont modifiés. C'est ce qu'on appelle le Low Speed Concept (LSC). Le Advanced-PRF est préparé en augmentant le temps de centrifugation tout en

réduisant la force de centrifugation (1500 rpm pendant 14 min). Ce protocole permet aux leucocytes de se retrouver au fond du tube. L'augmentation de neutrophiles au fond du caillot facilite la différenciation des monocytes/macrophages immature en forme mature. Comparé au PRF standard ou L-PRF, le A-PRF est composé d'un nombre plus important de cellules immunitaire mieux réparties comme les neutrophiles et les lymphocytes. La morphologie de l'A-PRF montre une structure plus lâche avec un espace interfibrillaire plus important et un nombre accru de cellules dans le gel augmentant considérablement son élasticité (13)(16)(17).

Étant donné que la force appliquée pendant la centrifugation a une influence directe sur le nombre total de cellules qui s'enchevêtrent dans la matrice PRF, le protocole du A-PRF+ réduit davantage la force de centrifugation (1300 rpm pendant 8 min). L'A-PRF+ possède une résistance à la traction et un module d'élasticité plus important par rapport à l'A-PRF. La porosité de l'A-PRF+ se présente sous la forme de fibres poreuses enchevêtrées et espacées de haute densité dirigées longitudinalement et latéralement. La morphologie apparaît comme des biofibres fines avec un niveau de polymérisation plus élevée. La signature biologique de l'A-PRF+ est élevée par rapport à celle de l'A-PRF en raison de la porosité accrue et de la forte architecture de fibrine, ce qui facilite l'augmentation biologique dans le contexte clinique (16)(17).

1.2.3.2 Le Injectable PRF (i-PRF)

En 2014, le Dr J. Choukroun et son équipe ont développé l'i-PRF, dans le but de fournir aux cliniciens un concentré de plaquettes sous une nouvelle forme : liquide. Il voulait créer un concentré plaquettaire aussi efficace que le PRP, mais sans l'ajout d'anticoagulant, qui n'est pas conforme à la réglementation française. L'i-PRF est une nouvelle forme de PRF, une forme injectable. Le temps de centrifugation et la force sont les deux paramètres qui ont été modifiés. En effet, ils vont influencer la structure tridimensionnelle et la répartition des composants de ces concentrés plaquettaires. Il faut noter que la méthode d'extraction du tube est également différente.

Le protocole consiste à une centrifugation à 700 rpm pendant 3 min et le liquide doit être utilisé dans les 15 min. En raison de la surface hydrophobe des tubes en plastique utilisés dans cette procédure, le processus de coagulation n'est pas activé aussi efficacement. Cette méthode forme une couche jaune riche en plaquettes sur le dessus ; elle peut être aspirée facilement et est facilement disponible pour être utilisée sous une forme injectable. L'i-PRF possède une taille de pores plus fine de 10 μm , ce qui permet à l'échafaudage d'absorber plus de cellules et de facteurs de croissance. La microdissection de l'i-PRF a révélé l'adhérence de plaquettes et de leucocytes dans la paroi des pores et sur le bord de l'échafaudage de fibrine. Les fibrilles apparaissent comme des structures réticulaires fibreuses éparses.

La libération soutenue de facteurs de croissance (PDGF, VEGF, TGF- β , IGF, FGF et EGF) a été observée avec le gel i-PRF pendant 15 jours. L'i-PRF améliore la prolifération des cellules stromales mésenchymateuses (MSC) dérivées de la moelle osseuse lorsqu'elles sont mises en coculture avec de la moelle osseuse (13)(16).

1.2.3.3 Le Growth Factor Impregnated PRF (GF-PRF)

Le GF-PRF est une forme modifiée du i-PRF et considéré comme un concentré plaquettaire de 3^{ème} génération. Il est fabriqué par centrifugation de l'échantillon de sang à une vitesse variable de 2400 à 3300 rpm pendant une période spécifique (tubes oscillants) sans anticoagulants. Enfin, le liquide riche en plaquettes est séparé et utilisé sous forme injectable. Cependant, le protocole étant récent, aucune étude permet d'affirmer son efficacité aujourd'hui (16).

2 : Matériels et méthodes

2.1 Stratégie de recherche

Afin de mettre en évidence les principaux effets du PRF sur la néoangiogenèse dans la régénération des tissus oraux, une revue systématique a été menée selon le protocole Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). L'approche PICO a été utilisée pour structurer l'équation de recherche. Nous avons donc utilisé l'équation de recherche suivante : (((prf) OR (Platelet-Rich Fibrin)) AND (angiogenesis)) NOT (cancer)

Les bases de données PubMed et ScienceDirect ont été interrogées. La recherche a été restreinte aux articles en Anglais, accessible dans leur intégralité et sur la période de janvier 2011 à mai 2022.

2.2 Critères d'éligibilité

Les articles ont été sélectionnés par deux reviviers indépendants (NS et FM) selon les critères suivants ; en cas de désaccord un troisième reviewer a été interrogé (FB) :

Critères d'inclusion :

- Articles rédigés entre janvier 2011 et mai 2022
- Articles rédigés en anglais
- Études utilisant PRF pour régénération dento-maxillo-faciale
- Étude *In Vivo* chez l'homme
- Étude expérimentale chez l'animal
- Texte intégrale accessible

Critères d'exclusion :

- Étude *In vitro*
- Revue systématique
- Case report
- Update
- Case series

2.3 Protocole de sélection des articles et analyse des données

Une sélection par titre et résumé a été réalisée afin d'éliminer les articles non pertinents. Les articles sont ensuite sélectionnés après lecture intégrale en prenant en compte les critères d'éligibilité. Tous les articles sélectionnés sont ensuite répartis en fonction du type d'étude, animale ou sur l'homme.

Une sous-classification est alors réalisée en fonction du type de tissu concerné (tissu mou ou minéralisé).

2.4 Analyse de la qualité et du niveau de preuve

Le risque de biais pour les études pré-cliniques a été évalué avec l'outil Systematic Review Centre Laboratory animal Experimentation (SYRCLE) avec les critères suivants :

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

Les études ont été qualifiées par « Oui » pour risque de biais faible, par « Non » pour un risque de biais élevé et par « ? » pour un risque de biais incertain.

Pour les études cliniques randomisées, nous avons utilisé l'outil R.O.B. 2.0 pour évaluer le risque de biais. Nous avons donc évalué les critères suivants :

- Biais de randomisation
- Biais de déviations par rapport aux interventions prévues
- Biais de données de résultats manquants
- Biais de moyens d'évaluation des résultats
- Biais de sélection des résultats rapportés

Les études sont qualifiées par « Faible » pour un risque faible de biais, par « Élevé » pour un risque élevé et par « Modéré » pour un risque modéré

Pour les études cliniques non randomisées, nous avons utilisé l'outil ROBINS-1 pour évaluer le risque de biais avec les critères suivants :

- Biais de confusion
- Biais de sélection des participants
- Biais de classification des interventions
- Biais de déviations par rapport aux interventions prévues
- Biais de données de résultats manquants
- Biais de moyens d'évaluation des résultats
- Biais de sélection des résultats rapportés

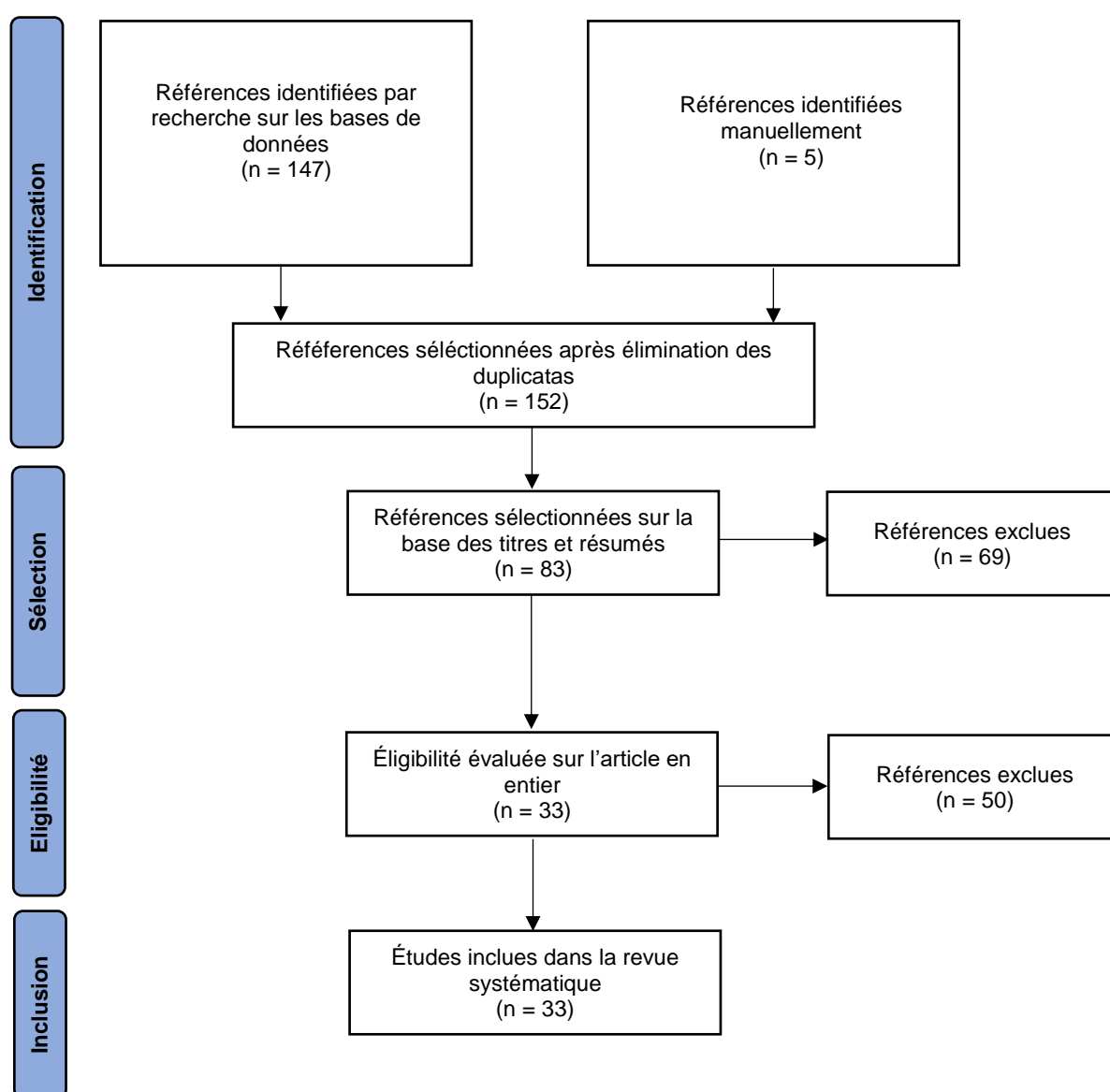
Les études sont qualifiées par « Faible » pour un risque faible de biais, par « Élevé » pour un risque élevé et par « Modéré » pour un risque modéré

3 : Résultats

3.1 Type et caractéristiques des études incluses

L'équation de recherche générée sur PubMed et ScienceDirect a permis d'obtenir un total de 147 références. 5 résultats ont été ajoutés manuellement, pour un total de 152 références sélectionnées après élimination des duplicatas. Sur la lecture des titres et des résumés, 83 références ont été retenues. Après lecture intégrale de l'article, 33 références sont sélectionnées et répondent aux critères d'éligibilité.

Figure 9 : Diagramme d'identification et de sélection des études



Source : Auteur, 2023

3.1.1 Études pré-cliniques

Dans cette revue systématique, nous avons sélectionné 16 articles qui concernent des études sur modèle animal. Différents modèles ont été étudiés comme le chien, la souris, le rat, le lapin et le porc. Ces études ont ensuite été classées en fonction du tissu sur lequel l'étude a été menée. Pour chaque tissu concerné, plusieurs méthodes d'évaluation sont utilisées par les auteurs. L'ensemble des résultats est résumé dans le Tableau 1.

3.1.1.1 Tissus minéralisés et protocoles PRF utilisés

Parmi les études sur modèle animal, 13 études concernent les tissus minéralisés. 6 études sur le lapin, 1 sur le rat, 3 sur le chien, 1 sur la souris, 1 sur la chèvre, 1 sur CAM.

Les formes de PRF sont essentiellement sous forme injectable (I-PRF) associé à des allogreffes ou des xélogreffes, sous forme de membrane (L-PRF et A-PRF) et sous forme de caillot (L-PRF). Dans le protocole de préparation, la vitesse de centrifugation va de 700 rpm à 3000 rpm et le temps de centrifugation va de 3 à 12 min selon le modèle animal. Le suivi des sujets dans les études sur modèle animal va de 1 semaine à 3 mois.

3.1.1.2 Tissus mous et protocoles PRF utilisés

Parmi les études sur modèle animal, 4 études concernent les tissus mous. 1 étude sur le chien, 1 sur le lapin, 1 sur le porc et sur la souris.

Les formes de PRF sont essentiellement sous forme de membrane (L-PRF et A-PRF). Dans le protocole de préparation, la vitesse de centrifugation varie de 1300 à 4500 rpm pour un temps de centrifugation allant de 8 min à 25 min. Le suivi des sujets dans les études sur modèle animal va de 1 jour à 4 semaines

Tableau 1 : Effets angiogéniques du PRF dans les études pré-cliniques

	Contexte	TM/TD	Traitement	Protocole et forme d'utilisation du PRF	Méthodes diagnostiques	Nombre de sujet	Résultats	Suivi
Liu et al.; 2021 (18)	Effets du A-PRF sur les étapes précoces de la cicatrisation gingivale suite a extraction dentaire.	TM	Extraction de 2 PM bilatérales, Max et Mand avec mise en place de A-PRF côté droit uniquement (Split-mouth). Puis fermeture du lambeau avec sutures.	Prélèvement dans tube de 10ml sans AC. Centrifugation a 200g pendant 8 min. A-PRF placé sur compresse pour élimination du sérum et incubation a température ambiante pendant 10min	- Observation morphologique avec coloration H&E. - Calcul de densité de vaisseaux - Observation au ME - Immunohistochimie (CD34 + VEGF) - Laser Doppler Flowmetry	6 chiens (Beagle)	- H&E : Plus de vx en nombre et volume dans le groupe exp par rapport au contrôle. - Densité de vx : densité sup dans le groupe PRF - IHC : Signal CD34 plus fort dans le groupe PRF, pareil pour signal VEGF - Doppler : signal plus fort mais pas de différence significative	1 jour, 3 jours et 7 jours
Ding et al.; 2019 (28)	Effet de la combinaison de ASC+PRF vs ASC et PRF seul dans le traitement des défauts osseux peri-implantaire	TD	Extraction de 2 PM de chaque côté puis mise en place d'implant avec formation d'un défaut osseux en M de l'implant puis fermeture du site avec suture.	10 ml de sang prélevé sans AC, centrifugation a 3000 rpm pendant 12 min a 400 g. Utilisation sous forme de membrane	- Observation sous micro-CT - Test biomécanique (push-out test) - Analyse histo avec coloration H&E	9 chiens (Beagle)	- Micro-CT : niveau supérieur d'os natif dans les 3 groupe exp - test biomeca : valeurs de forces les plus importantes sont le groupe A avec une augmentation significative dans le temps - Histo : Contacts implant-os est supérieur dans le groupe de manière significative.	0, 4 et 8 semaines
Blatt et al.; 2021 (19)	Évaluer les mécanismes cellulaires précoces de l'utilisation de PRF avec différentes greffes osseuses	TD	Biofonctionnalisation de greffe osseuse avec PRF	10 ml, 1200 rpm pendant 8 min, utilisation sous forme de A-PRF et I-PRF	- analyse IHC avec H&E et alpha SMA	36 CAM	- nombre de vx est plus important avec PRF vs control. - nombre de nouveaux vaisseaux par H&E et alpha-SMA : pas de différences significatives mais meilleurs résultats pour BSM activé que pour forme natives	
Yin et al.; 2022 (29)	Mise en place d'une membrane PRF sur la partie osseuse lors la mise en place d'implant pour distraction osseuse	TD	Mise en place d'implant pour distraction osseuse avec pose d'une membrane PRF sur la partie exposée	Protocole Medifuge. Utilisation sous forme de membrane	- CBCT - H&E pour analyse histo en vue de compter le nombre de vx - Bleu de toluidine avec pyronine G pour évaluer la quantité d'os natif	8 chèvres	Application d'une membrane CGF permet amélioration de l'os sur les images CBCT, meilleure apparence de l'os corticale et densité de vx plus importante	4, 8 et 12 semaines

Aydinyurt et al.; 2021 (20)	Application de I-PRF dans le cas d'une parodontite induite	TD	Induction d'une parodontite à l'aide de ligature et formation de 3 groupes : - Débridement manuel (curette) - I-PRF Débridement + I-PRF	Prélèvement de sang puis centrifugation à 3300 rpm pendant 2 min. Utilisation sous forme injectable I-PRF	- analyse morphométrique des coupes - analyse radiographique par CBCT - analyse IMHC	30 rats	Activité ostéoclastique et résorption osseuse est légèrement supérieure dans le groupe 2 que 1 tout comme l'infiltrat inflammatoire et la microvascularisation. Groupe 3 similaire au groupe 1 mais infiltrat inflammatoire moins important	0
Durmuşlar et al.; 2016 (32)	Cicatrisation d'un défaut osseux après mise en place de PRF et/ou autogreffe chez le diabétique	TD	Induction du diabète puis réalisation d'un défaut osseux et mise en place de PRF et autogreffe selon les groupes	3000 rpm pendant 10 min. Pas d'indication sur la forme	- analyse radio avec CBCT - analyse histo en H&E - analyse histomorphométrique	40 lapins	- CBCT et histomorpho : globalement meilleur pourcentage et volume d'os natif dans le groupe PRF-greffe mais pas de différence entre contrôle et PRF seul - analyse histo : pas d'os natif au centre du défaut dans les groupes ctrl et PRF seul mais une fibrose plus avancée.	4 et 8 semaines
Mu et al.; 2020 (21)	Utilisation de I-PRF en association avec des billes de gels lors de l'élévation de la membrane sinusienne	TD	Utilisation de GNP en association de I-PRF dans la cicatrisation d'un défaut osseux	700 rpm pendant 3 min. Utilisation sous forme de I-PRF	- ELISA pour 4 facteurs de croissance - analyse histomorphométrique	Lapin	Globalement, tous les résultats sont meilleurs dans le groupe GNP+I-PRF	1 et 14 jours
Sar et al.; 2019 (30)	Comparaison entre la mise en place de membrane PRF lors de déplacement dentaire avec la combinaison de piezo-incision + PRF	TD	Mise en place de membrane PRF en D des I centrales avec l'autre côté en groupe contrôle + 1 côté avec incision piezo en D de la dent à déplacer avec membrane PRF	Pas d'indications sur la centrifugation. Utilisation sous forme de membrane	- analyse histo avec H&E pour calculer le nombre de vx, le turnover osseux et le nombre de cellule osseuse	16 lapins	-Groupe 1 : Nombre de vx, nombre de cellule et turnover meilleur du côté PRF de manière significative -Groupe 2 : Meilleur du côté piezo+PRF -Groupe 1 vs groupe 2 : différences significatives pour nombre de vx et nombre de ostéoblastes mais pas pour ostéoclastes, pas de différences significatives dans la permutation du LAD	Pas d'indication

Aricioglu et al.; 2017 (33)	Fermeture de perforation de la membrane sinusienne avec la mise en place de membrane PRF	TD/TM	Perforation laissée tel quel d'un côté et de l'autre soit membrane PRF soit membrane collagène	8 ml, 2700 rpm pendant 12 min. Utilisation sous forme de membrane	- analyse histo et IHC H&E et Masson pour décompte des cellules	42 lapins	Groupe expe vs groupe contrôle : nombre de lymphocytes plus élevé du côté expe, pareil pour le nombre de fibroblaste, nombre de vx, nombre de fibre de collagène mais pas de différence significative entre les 2 groupes expe	Animaux sacrifiés à 1, 2 et 4 semaines
Yu et al.; 2020 (22)	Amélioration de la survie d'une greffe avec l'apport de PRF	TM	Préparation de site, mise en place du greffon de gras avec ou sans PRF sous forme de granules	1200 g pendant 3 min. Utilisation sous forme de granule	- Mesure du volume et du poids du greffon - RT-PCR et WB - analyse histo H&E et Masson - IHC avec Ac anti alpha SMA	120 souris	PRF stimule l'angiogenèse de manière significative du greffon et accélère la maturation du réseau vasculaire	1, 2, 3 et 4 semaines
Roy et al.; 2011 (23)	Amélioration de la cicatrisation dans un modèle porcin avec la mise en place de PRFM	TM	Lambeau de pleine épaisseur et mise en place de membrane PRFM	1100 rpm pendant 6 min puis 4500 rpm pendant 25 min AVEC AJOUT D'ADDITIF	- histologie H&E, Masson et picro-sirius - ELISA pour PDGF, TGFb et VEGFF - laser Doppler pour flux sanguin	Porc	Doppler et IMHC indique la présence de vx fonctionnels et angiogenèse sur les sites traités par PRFM ELISA indique une augmentation graduelle des quantités de PDGF, VEGF et TGFb	1, 3 et 7 jours
Zhou et al.; 2017 (31)	Effet du PRF dans le traitement endodontique régénératif en comparaison avec caillot sanguin seul dans les DPI	TD	Réalisation de traitement endodontique des 2 canaux de PM en 3 groupes : - PRF + CS = mise en place de PRF après saignement provoqué - CS = saignement provoqué par K15 au de la de l'apex - Contrôle : mise en place de MTA	Protocole selon Choukroun. Utilisation sous forme de membrane	- Évaluation radiographique : diminution de la LIPOE, allongement radiculaire et épaississement des parois - test de résistance à la fracture - observation histologique H&E	3 chiens, 24 dents	- diminution significative de la LIPOE entre contrôle et expe mais pas de différence entre PRF+CS et CS. Pareil pour allongement radiculaire et épaississement des parois - Pas de différence entre les 2 groupes expe en termes de fracture - Histologie : Parois cimentaire = pas de différences entre les 2 groupes expe, pareil pour tissus osseux dans l'espace canalaire	3 mois

Yuan et al.; 2021 (24)	Évaluer l'angiogenèse et ostéogénèse, la résorption osseuse avec l'utilisation d'os xenogene, I-PRF et gélatine nanoparticules	TD	Hémisection de PM et M en laissant les racines D en bouche, racines D qui sont TE puis 5 groupes : contrôle, os xeno, os xeno + PRF, GNP et GNP + PRF. Mise en place d'une membrane pis fermeture primaire	700 rpm pendant 3 min. Utilisation sous forme de I-PRF	- analyse radiographique par micro-CT pour évaluation de la résorption osseuse - analyse histo H&E pour la vascularisation puis ostéogénèse et aniline bleue pour caractériser l'os natif, marquage TRAP pour activité ostéoclastique - analyse histomorphometrique	6 chiens	- Micro-CT : densité osseuse au niveau du sommet de la crête est la plus importante dans le groupe GNP+PRF - Histo : groupe GNP + PRF signes précoces d'angio et ostéogénèse. Os xeno VS os xeno+PRF montre que PRF augmente la vascularisation. - histomorpho : GNP+PRF montre le plus de nouveau vx	2 et 8 semaines
Wang et al.; 2016 (25)	Association de PRF avec CSM dans la cicatrisation osseuse de défaut de la calvaria	TD	Réalisation d'une fenêtre osseuse au niveau de crane puis mise em place de MSC+/- PRF	10 ml, 3000 rpm pendant 10 min. Utilisation sous forme de membrane	- analyse radiographique par Micro-CT - analyse histologique avec H&E et Masson	15 lapins	- analyse micro-CT : groupe contrôle, uniquement de l'os au niveau des marges alors que les autres groupes ont presque obturé l'ensemble du défaut avec le groupe CSM+PRF qui a les meilleurs résultats - analyse histo : meilleurs résultats dans le groupe CSM+PRF	0
Horimizu et al.; 2017 (26)	Évaluer la cicatrisation osseuse de la combinaison de hCP (culture de périoste humain) + PRF	TD	Mise en place de hCP+/- PRF dans le défaut osseux du crâne puis fermeture du site	3000 acceleration, 20 to 2700 rpm (600 g), 40 to 2400 rpm (500 g), 30 to 3000 rpm (800 g), and 3600 deceleration and stop. Pas d'indication sur la forme	- analyse radiographique par Micro-CT - analyse histologique avec H&E et Masson - analyse immunohistologique pour évaluer la prolifération cellulaire et l'angiogenèse	20 souris	- micro-CT : volume de dépôt osseux plus important dans le groupe hCP+PRF - analyse histo : pas de différences significatives en termes de nombre de vx en termes d'os natif, meilleurs résultats dans le groupe hCP+PRF	0
Yoon et al.; 2014 (27)	Évaluer l'influence du PRF sur l'angiogenèse et ostéogénèse dans les ROG avec xenogreffe dans les défauts crâniens chez le lapin	TD	Mise en place de Biooss avec +/- PRF dans le défaut osseux crânien puis fermeture du site en 1ère intention	3000 rpm pendant 10 min. Utilisation sous forme de membrane	- analyse histologique avec H&E - analyse IHC pour VEGF - analyse histomorphometrique	10 lapins	- histomorpho : pas de différences pour la hauteur d'os natif. En termes d'os natif, meilleurs résultats pour groupe test a partir de 4 semaines. Pas de différences en termes de cellules de moelle osseuse - IHC : signal plus fort pour le groupe test pas significatif	1, 2 et 4 semaines

Source : Auteur, 2023.

3.1.1.3 Mise en évidence de l'angiogenèse

Afin d'évaluer l'intérêt du PRF dans l'angiogenèse, les auteurs se sont servis de plusieurs types d'analyse pour mettre directement en évidence la néoangiogenèse comme :

- Analyses histologiques par coloration à l'hématoxyline & éosine, au trichrome de Masson's & Goldner pour observer la densité et le diamètre des vaisseaux sanguins et compter le nombre de cellules endothéliales.
- Analyses immunohistochimiques comme le marquage au alpha-SMA, un marqueur des cellules périvasculaires ou encore le marquage CD34 qui est un marqueur des cellules endothéliales et des cellules souches hématopoïétiques en général.
- Analyses biologiques par ELISA ou Western-Blot mettant en évidence les quantités de facteurs de croissance comme le VEGF
- Monitoring de la perfusion par Laser Doppler

L'ensemble de ces analyses permet donc d'évaluer la prolifération des cellules responsables de l'angiogenèse, la quantité de facteurs de croissance et la mise en place d'une néovascularisation.

Les auteurs utilisent également des méthodes pour mettre en évidence des processus ayant lieu à la suite de l'angiogenèse comme l'ostéogenèse pour les tissus minéralisés ou la fibrinogenèse pour les tissus mous grâce aux analyses radiographiques (2D ou 3D) et aux observations histologiques.

Les analyses histologiques des études pré-cliniques mettent en évidence une augmentation de la densité et du volume des vaisseaux sanguins dans les groupes expérimentaux en comparaison aux groupes contrôles. De même, l'immunohistochimie comme le marquage CD34 ou au VEGF indique des signaux plus forts dans les groupes PRF. Ces résultats sont également confirmés par les analyses biologiques mettant en évidence des taux plus importants de facteurs de croissance dans les groupes PRF.

3.1.2 Études cliniques

Dans cette revue systématique, 17 études cliniques chez l'homme ont été sélectionnées, dont 12 études randomisées et 5 études non randomisées. Tout comme les études animales, celles chez l'homme ont également été classées en fonction du tissu sur lequel le PRF est étudié. Pour chaque tissu concerné, plusieurs méthodes d'évaluation sont utilisées par les auteurs. L'ensemble des résultats est résumé dans le Tableau 2.

3.1.2.1 Tissus minéralisés et protocoles PRF utilisés

Sur les 17 articles sélectionnés dans cette revue, 14 articles concernent les tissus minéralisés dont 1 étude non randomisée et 13 études randomisées.

Dans les études chez l'homme qui portent sur les tissus minéralisés, les formes de PRF utilisées sont les formes injectables (I-PRF) associées à des allogreffes ou xéno-greffes, sous formes de membranes (A-PRF et L-PRF) et sous forme de caillot (L-PRF). Les vitesses de centrifugation varient de 1500 à 3200 rpm avec des temps de centrifugation allant de 10 à 15 min. Le suivi des patients dans les études cliniques randomisées et non randomisées va de 1 jour à 2 ans.

3.1.2.2 Tissus mous et protocoles PRF utilisés

Concernant les tissus mous, sur les 17 articles sélectionnés, 6 études portent sur les tissus mous dont 4 études randomisées et 2 études non randomisées.

Les études qui portent sur les tissus mous, les membranes et caillot sont les plus utilisés (A-PRF et L-PRF) avec des vitesses de 1200 à 3000 rpm et des temps de centrifugation allant de 8 à 12 min. Le suivi des patients des patients dans les études randomisées et non randomisées va de 1 jour à 4 mois.

Tableau 2 : Effets angiogéniques du PRF dans les études cliniques

	Indication	TM/TD	Traitement	Protocole et forme d'utilisation	Méthodes diagnostiques	Nombre de sujet	Résultats	Suivi
Nowak et al., 2021 (34)	Effet de l'application de A-PRF lors d'extraction des 3eme molaires sur la concentration de CRP	TD	Prélèvement sanguin pour déterminer la concentration de CRP avant l'intervention. Lambeau de 6 à 7, alvéolectomie et avulsion, mise en place de 2 caillots et 2 membranes. Fermeture du site avec suture simple, prescription amox 2g + AINS. Dépose des sutures a 7j et concentration de CRP.	Prélèvement de 4 tubes de 10 ml, (PRF DUO QUATTRO centrifuge) centrifugation a 1500 rpm/ 14 min. Caillot laissé sur lame perfore pour obtenir membrane A-PRF	- Calcul de la concentration de CRP avant et après intervention - Questionnaire sur la présence ou non de signes d'inflammation.	60 patients	- CRP : la différence de concentration entre J-0 et J-7 est plus importante dans le groupe contrôle que dans le groupe PRF. - Questionnaire : la fréquence d'inflammation est plus importante dans le groupe contrôle, idem pour la douleur, trismus, rougeur. Cependant pas de différence pour sècheresse et brulure.	J0 et J7
Dahiya et al., 2019 (46)	Cicatrisation avec PRF+ pansement par sans eugénoI lors de la dépigmentation a la lame froide	TM	Lambeau d'épaisseur partielle avec élimination partielle de l'épithélium et tissu conjonctif	Recommande par Choukroun. Utilisation sous forme de membrane	- EVA - Healing Index - test d'epithelialisation au bleu de toluidine analyses histo H&E	12 patients	- EVA : réduction de la douleur à J-3 et J-% dans le groupe PRF - HI ; meilleur dans le groupe PRF de manière significative - TE : réduction de l'inflammation dans le groupe PRF - Histo : différence significative dans le contenu inflammatoire entre les 2 groupes	3 et 5 jours

Fang et al.; 2020 (36)	Utilisation du CGF (3eme génération) dans la réparation osseuse des maxillaires. Mesure de la concentration en VEGF et TGFb	TD	Utilisation de Bio Oss dans les cas d'extractions, énucléation de kyste ou tumeurs et lors de fractures en association ou non avec CGF	- Préparation de CGF pendant 15 min - 4x 10 ml de sang P - 30 seconds d'accélération, 2 minutes à 2,700 rpm, 4 minutes à 2,400 rpm, 4 minutes à 2,700 rpm, 3 minutes à 3,000 rpm, et 36 seconds de décélération pour stop - récupération de l'exsudat pour le mélanger au bio os	- détection de la concentration des FC avec ELISA - détection de la concentration de BAP et ostéocalcine (marqueur de l'activité ostéogénique) - Panoramique et CBCT pour évaluer la densité osseuse	40 patients	- concentration de VEGF 2.57x plus et TGF 3,4x plus que dans RBC a 1 jours après centrifugation - a 1 et 12 semaines, concentration de BAP et ostéocalcine supérieur au groupe contrôle de manière significative mais a 6 mois pas de diff - Pano : densité plus importante dans le groupe exp avec limite visible a 6 mois pour le groupe contrôle - CBCT : résultats similaires	1 semaine 12 semaines et 6 mois
Keswani et al.; 2014 (37)	Comparaison du PRF au MTA et évaluer son efficacité comme agent de pulpotomie chez les DPI	TD	Mise en place de membrane PRF dans le canal	10 ml, 3000 rpm pendant 10 min compression pour obtenir une membrane	- cliniquement sur des symptômes (présence de fistule, douleurs, gonflements etc.) radiographiquement (fermeture apicale ou non)	62 patients	Pas de différence significative entre les 2 groupes en termes de symptômes ni de fermeture apicale	6, 12 et 24 mois
Adali et al.; 2021 (38)	Utilisation et efficacité de concentré de facteurs de croissance dans l'augmentation sinusienne	TD	Mise en place de concentré de facteurs de croissance + greffe osseuse allogénique entre la membrane sinusienne et le plancher sinusien. Après 6 mois, mise en place d'implant	2 x 9 ml de sang prélevé. 30 s acceleration, 2700 rpm for 2 min, 2400 rpm for 4 min, 2700 rpm for 4 min, 3000 rpm for 3 min, 36 s deceleration and stop. Puis mélanger à l'allogreffe. Utilisation sous forme de CGF	- radiographique à l'aide de CBCT pour évaluer la hauteur d'os ainsi que la résorption osseuse à 6 mois - analyses histomorphométriques pour quantifier l'os natif et les résidus de greffe osseuse	10 patients	-Maintien de la hauteur verticale lors de l'utilisation de CGF+allogreffe après augmentation sinusienne - Pas de différences significatives en terme d'os natif et de résidus -Taux de réussite des implants est de 100%	1 semaine, 1 mois, 3 mois puis 6 mois

Tabrizi et al.; 2018 (39)	Mise en place de PRF lors de la pose d'implant en secteur postérieur maxillaire	TD	Réalisation d'un lambeau pleine épaisseur et mise en place du PRF avant la mise en place de l'implant	2 x 10 ml de sang, centrifuger à 2800 rpm pendant 12 min. Va être mélangé avec greffe osseuse	Évaluation de la stabilité des implants par analyse de la fréquence de résonance (RFA)	20 patients	Mise en place de PRF en amont augmente la stabilité de l'implant	2, 4 et 6 semaines
Eshghpour et al.; 2014 (40)	Mise en place de PRF dans l'alvéole après extraction de DDS mandibulaire	TD	Extraction des 2 DDS et mise en place de PRF dans une des alvéoles	10 ml centrifuger à 3000 rpm pendant 10 min. Sous forme de caillot	- critères cliniques pour évaluer la présence ou non de AO	78 patients	Association significative entre l'application de PRF et la prévalence de AO	2 et 7 jours
Kumar et al.; 2015 (43)	Évaluation de l'influence du PRF lors de sa mise en place après extraction de DDS mandibulaire	TD	Extraction des 2 DDS et mise en place de PRF dans une des alvéoles	5 ml a 3000 rpm pendant 10 min. Pas d'indication sur la forme	- évaluation de la douleur et de l'inflammation - distance inter-incisal mesurée - profondeur de sondage analyse radio par RA et pano	31 patients	- diminution significative de la douleur et inflammation pour le groupe expe, tout comme la distance inter-incisale diminution de la profondeur de poche - meilleure densité osseuse dans le groupe expe	1 jour puis 1 mois et 3 mois
Bahammam et al.; 2021(35)	Évaluation de la concentration de VEGF dans le PRF lors de sa mise en place en association ou non a nano-HA dans les LIO	TD	4 groupes : 1) PRF et lambeau d'assainissement (LA) 2) greffe osseuse + LA 3) Greffe osseuse + PRF + LA 4) LA	10 min a 3000 rpm. Pas d'indication sur la forme	- évaluation de la concentration de VEGF - profondeur de sondage - gain d'attache clinique	60 patients	- Le groupe 3 a eu la plus grande variation de profondeur de sondage entre j-0 et 6 mois - réattache clinique plus importante et augmentation plus importante de la densité osseuse dans le groupe 3 - concentration de VEGF plus importante en présence de nano-HA	3, 7 et 14 jours puis 6 mois

De Angelis et al.; 2019 (49)	Comparaison clinique et radiographique pour de l'utilisation de L-PRF lors de préservation alvéolaire dans les 6 mois suivant l'extraction	TD/TM	3 groupes : avec PRF seul, avec ROG seul ou PRF+ROG après extraction	9 mL, 2700 rpm pendant 12 min. Utilisation sous forme de L-PRF et avec biomat	- radiographique à l'aide du CBCT pour évaluer la hauteur et l'épaisseur de la crête après 6 mois - épaisseur de tissus kératinisé - indice de plaque, BOP, profondeur de sondage - questionnaire EVA et la cicatrisation à l'aide du Landry, Turnbull, and Howley index	45 patients	Meilleur résultat pour le groupe ROG+PRF pas de différence significative en termes de TK mais plus d'épaisseur de tissus mous dans le groupe PRF	1, 2 et 3 semaines puis 1, 3 et 6 mois
Blatt et al.; 2022 (47)	Utilisation de PRF comme traitement complémentaire au traitement chir en comparaison du traitement chir seul en vue d'améliorer la vascularisation et la cicatrisation + améliorer douleur et qualité de vie des patients à risque de MRONJ	TM	Groupe A : curetage de l'os nécrotique et fistule et fermeture du site avec les tissus mous environnants Groupe B : mise en place de membranes PRF avant la fermeture du site	1200 rpm pendant 8 min. Utilisation sous forme de membrane	- Évaluation de la cicatrisation avec IPR - douleur avec EVA - qualité de vie OHRQuOL	45 patients	Globalement, l'apport de PRF n'a pas d'influence significative sur la cica, ni sur la douleur ou la qualité de vie	Suivi pendant 42 jours à 5, 14 et 42 j
Varghese et al.; 2017 (41)	Effets bénéfiques du PRF dans l'accélération de la cicatrisation dans le cas d'extraction de molaires incluses	TD/TM	- côté 1 : extraction puis suture pour fermeture primaire - côté 2 : extraction puis mise en place de gel de PRF et suture	5 à 10 ml, 3000 rpm pendant 10 min. Utilisation sous forme de gel	- évaluation radiographique pour quantifier la densité osseuse dans les alvéoles - évaluation de la cicatrisation des TM avec Healing Index	30 patients	- augmentation de la densité osseuses sur les 3 sites de l'alvéole - amélioration de la cicatrisation des TM et TD	1, 4 et 16 semaines
Ritto et al.; 2019 (42)	Intérêt du PRF dans la cicatrisation, réduction de la douleurs et gonflement, cicatrisation des TM lors de l'extraction de DDS incluses a la Mandibule	TM/TD	Lambeau mucoperiosté, ostéotomie, mise en place de PRF en fonction du groupe et fermeture du site en 1ere intention	2700 rpm pendant 12 min. Utilisation sous forme de L-PRF	- analyse radiographique par CBCT pour la cicatrisation osseuse - évaluation de la douleur par EVA - évaluation des TM par sondage et cicatrisation des TM (Healing index de Landry)	20 patients	- amélioration de la cicatrisation osseuse par CBCT - globalement, amélioration de la cicatrisation et de la douleur en post op après mise en place de PRF	1, 3 et 7 jours puis 3 mois

Meschi et al. ; 2021 (50)	Accélération de la cicatrisation périapical et développement radulaire avec la mise en place de PRF dans le canal lors de traitement régénératif dans les DPI	TD	- groupe contrôle : 1ere séance avec mise en place hydroxyde de calcium puis 2eme séance pour saignement provoqué a l'apex - Groupe test : mise en place de PRF lors de la 2eme séance	10 ml, 2700 rpm pendant 12 min. Utilisation sous forme de membrane et exsudat pour rinçage du canal	- analyse radiographique pour la cicatrisation périapicale et le développement radulaire, CBCT également lors es suivis	29 dents	- pas de différence significative dans le développement radulaire et réduction de la lésion apicale entre test et contrôle	1 an et 3 ans
De Almeida Barros Mourão et al. ; 2020 (44)	Évaluer l'intérêt du PRF dans l'amélioration de l'épithélialisation et la réduction de douleur en post op après extraction	TM	Extraction atraumatique puis mise en place de 2 membranes PRF pour le groupe test et fermeture primaire	10 ml, 2700 rpm pendant 12 min puis obtention de membrane	- évaluation de la cicatrisation des TM avec le Healing Index de Landry - évaluation de la douleur avec EVA - nombre de analgésiques pris par chaque patient	32 patients	- au bout de 1 semaine, cicatrisation meilleure pour le groupe test de manière significative mais pas de différence a la 2eme semaine - douleur et nombre d'anti-douleur plus important dans le groupe contrôle de manière significative	1, 2 semaines
Zelinka et al. ; 2021 (48)	Évaluation du taux de succès du traitement chirurgicale associé à l'utilisation de PRF	TD	Élimination et curetage de l'os nécrotique puis mise en place de PRF, fermeture du site de manière hermétique	5 ml, 3200 rpm pendant 10 min. Utilisation sous forme de L-PRF	0	40 patients	- sur 40 patients, succès de l'intervention pour 34 patients. Sur les 6 restants, 4 patients impossible d'éliminer la totalité de l'os nécrotique donc 34 sur 36 patients avec succès = 94% de succès avec PRF si élimination totale de l'os nécrotique	2 semaines, 1, 2, 3 et 6 mois puis 1 an

<p>Canellas et al.; 2020 (33)</p>	<p>Efficacité du L-PRF seul dans la préservation alvéolaire après extraction</p>	<p>TD</p>	<p>Suite a extraction, mise en place des bouchons de PRF puis recouvert par des membranes PRF et fermeture primaire des sites. Après le CBCT a 3 mois, biopsie osseuse avant mise en place d'implants</p>	<p>2700 rpm pendant 12 min pour obtenir 2 membranes PRF et 4 bouchons de PRF</p>	<p>- analyse radiographique par CBCT pour mesurer la profondeur de la résorption osseuse 1mm sous la crête alvéolaire ainsi qu'a 3mm et 5mm - analyse histomorphometrique : pourcentage d'os natif, d'os mature, d'os immature et de tissus fibreux - analyse histologique H&E et Goldner trichrome (permet de visualiser la partie non minéralisé et organique de l'os)</p>	<p>44 patients</p>	<p>- CBCT : L-PRF réduit la perte osseuse horizontale 1mm et 3 mm sous la crête. Réduit également la perte osseuse verticale de la paroi vestibulaire. L-PRF augmente aussi la quantité d'os natif. Pas de différence a 5mm et de la paroi palatine/linguale - histologie : L-PRF augmente le pourcentage d'os natif a 3 mois mais pas de différences significatives pour le pourcentage d'os immature</p>	<p>J-0 puis a 3 a mois, puis 3 mois après pose d'implant</p>
--	--	-----------	---	--	--	--------------------	--	--

Source : Auteur, 2023.

3.1.2.3 Mise en évidence de l'angiogenèse

Concernant les études sur les tissus minéralisés chez l'homme, l'angiogenèse est évaluée de manière indirecte dans la plupart de cas. Les examens réalisés sont les suivants :

Analyses radiographiques (tomographie et conventionnelle)

- Analyses biologiques par ELISA pour quantifier les facteurs de croissance
- L'observation des symptômes
- L'échelle de douleur EVA
- Les questionnaires aux patients pour évaluer la qualité de vie (OHRQuOL)
- Le sondage parodontal
- Analyse de la fréquence de résonance (RFA) pour évaluer la résistance de l'os natif

De même pour les études sur les tissus mous chez l'homme, l'impossibilité de mettre en évidence directement l'angiogenèse conduit les auteurs à se servir de méthode d'analyse purement clinique :

- Le Healing Index de Laudry, Turnbull et Howley
- L'échelle de douleur EVA
- La profondeur de sondage
- L'indice de plaque
- L'indice de saignement BOP
- Les questionnaires aux patients

Ces analyses permettent d'évaluer l'inflammation, la douleur et la qualité de vie des patients.

Les analyses biologiques des études cliniques mettent en évidence des taux plus importants de facteurs de croissance dans les groupes expérimentaux en comparaison aux groupes contrôles. Concernant la douleur et les symptômes post-opératoires, on constate une amélioration significative dans les groupes PRF avec une diminution de l'inflammation (sondage, indice de plaque et saignement).

3.2 Qualité des études et risque de biais

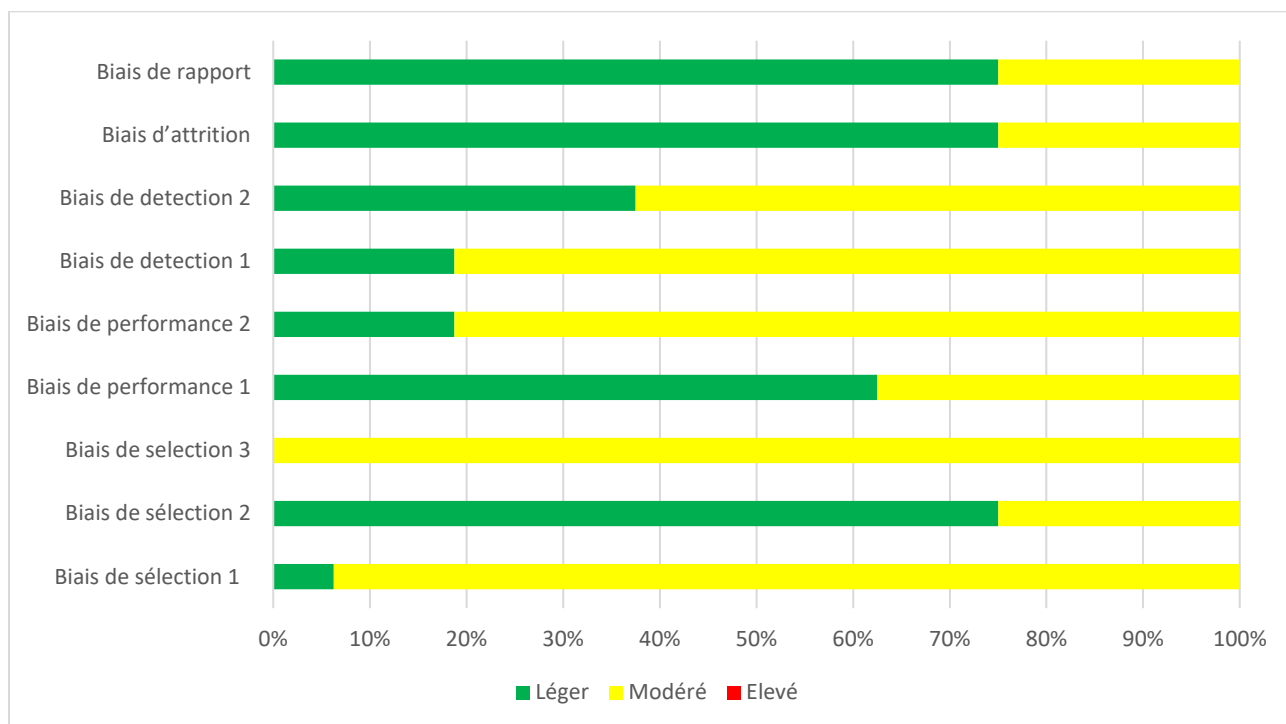
3.2.1 Études pré-cliniques

Tableau 3 : Évaluation du risque de biais des études pré-cliniques selon l’outil Systematic Review
Centre Laboratory animal Experimentation (SYRCLE)

	Biais de sélection Génération de la séquence	Biais de sélection Caractéristiques de base	Biais de sélection Dissimulation de la répartition	Biais de performance Environnement aléatoire	Biais de performance Masquage	Biais de détection Evaluation aléatoire des résultats	Biais de détection Masquage	Biais d'attrition Données de résultats incomplètes	Biais de rapport Rapport sélectif sur les résultats
Liu et al.; 2021 (18)	?	?	?	?	?	?	?	+	?
Blatt et al.; 2021 (19)	?	?	?	?	?	?	?	+	+
Aydinyurt et al.; 2021 (20)	?	+	?	+	?	?	?	+	+
Mu et al.; 2020 (21)	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Yu et al.; 2020 (22)	+	+	?	+	?	?	?	?	+
Roy et al.; 2011 (23)	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Yuan et al.; 2021 (24)	?	+	?	+	?	+	+	+	+
Wang et al.; 2016 (25)	?	+	?	+	?	+	+	+	+
Horimizu et al. ; 2017 (26)	?	+	?	?	?	?	?	?	?
Yoon et al.; 2014 (27)	?	+	?	+	+	?	+	+	+
Ding et al.; 2019 (28)	?	+	?	+	?	?	?	+	+
Yin et al.; 2022 (29)	?	+	?	?	?	?	?	+	+
Sar et al.; 2019 (30)	?	+	?	+	?	+	+	+	+
Zhou et al.; 2017 (31)	?	+	?	+	+	?	+	+	+
Durmuşlar et al.; 2016 (32)	?	+	?	+	+	?	+	+	+
Aricioglu et al.; 2017 (33)	?	+	?	+	?	?	?	+	+

Source : Auteur, 2023.

Figure 10 : Évaluation du risque de biais des études pré-cliniques selon l’outil Systematic Review Centre Laboratory animal Experimentation (SYRCLE)



Source : Auteur, 2023.

3.2.2 Études cliniques

3.2.2.1 Études cliniques randomisées

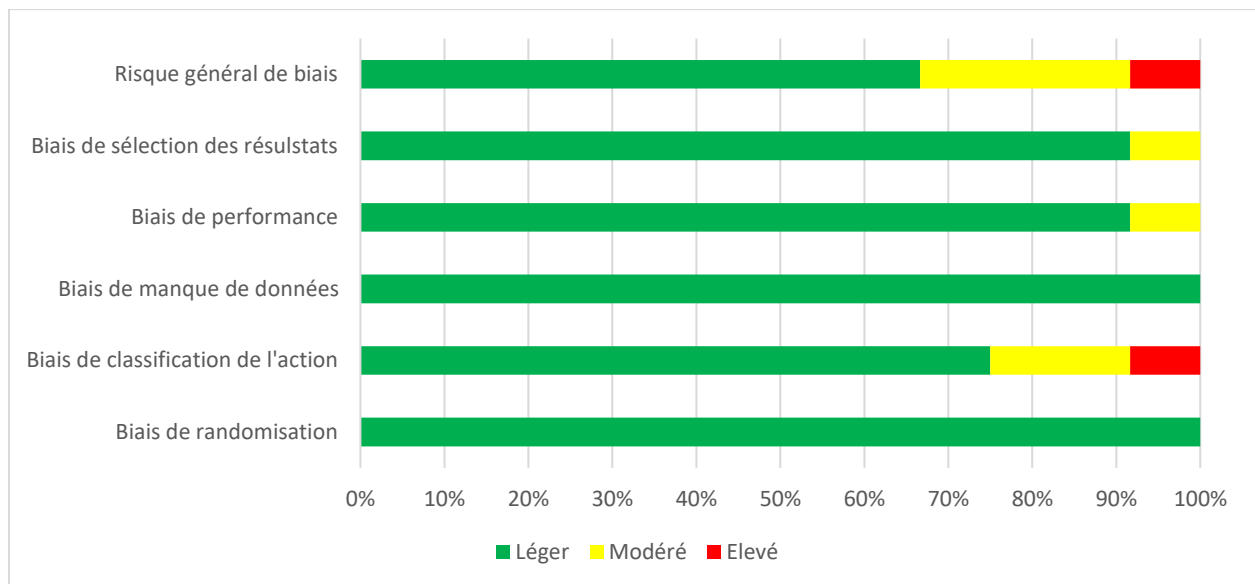
Tableau 4 : Évaluation du risque de biais des études cliniques randomisées selon l’outil R.O.B. 2.0

	Biais de randomisation	Biais de classification de l'action	Biais de manque de données	Biais de performance	Biais de sélection des résultats	Risque général de biais
Nowak et.; 2021 (34)	Léger	Elevé	Léger	Modéré	Léger	Elevé
Bahammam et al.; 2021(35)	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger
Fang et al.; 2020 (36)	Léger	Modéré	Léger	Léger	Léger	Modéré
Keswani et al.; 2014 (37)	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger
Adali et al.; 2021 (38)	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger

Tabrizi et al.; 2018 (39)	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger
Eshghpour et al.; 2014 (40)	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger
Varghese et al.; 2017 (41)	Léger	Modéré	Léger	Léger	Léger	Modéré
Ritto et al.; 2019 (42)	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger
Kumar et al.; 2015 (43)	Léger	Léger	Léger	Léger	Modéré	Modéré
De Almeida Barros Mourão et al. ; 2020 (44)	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger
Canellas et al.; 2020 (45)	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger

Source : Auteur, 2023.

Figure 11 : Évaluation du risque de biais des études cliniques ransomisées selon l’outil R.O.B. 2.0



Source : Auteur, 2023.

3.2.2.2 Etudes cliniques non randomisées

Tableau 5 : Évaluation du risque de biais des études cliniques non randomisées selon l'outils

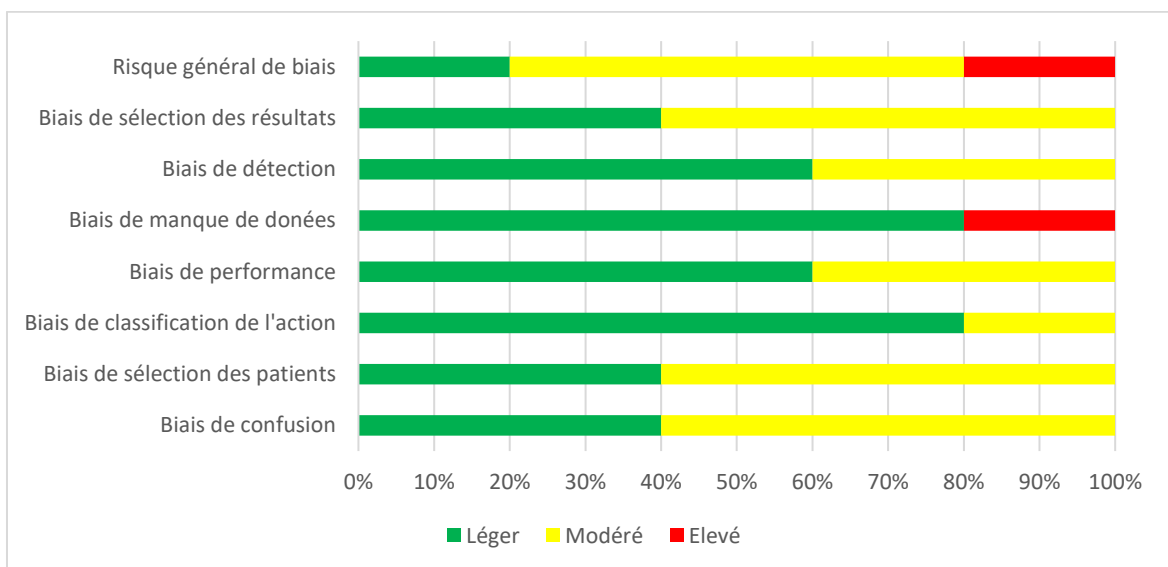
ROBINS- 1

	Biais de confusion	Biais de sélection des patients	Biais de classification de l'action	Biais de performance	Biais de manque de données	Biais de détection	Biais de sélection des résultats	Risque general de biais
Dahiya et al.; 2019 (46)	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger
Blatt et al.; 2022 (47)	Modéré	Modéré	Léger	Modéré	Léger	Léger	Modéré	Modéré
Zelinka et al.; 2021 (48)	Modéré	Léger	Modéré	Modéré	Elevé	Modéré	Modéré	Elevé
De Angelis et al.; 2019 (49)	Léger	Modéré	Léger	Léger	Léger	Modéré	Modéré	Modéré
Meschi et al.; 2021 (50)	Modéré	Modéré	Léger	Léger	Léger	Léger	Léger	Modéré

Source : Auteur, 2023.

Figure 12 : Évaluation du risque de biais des études cliniques non randomisées selon l'outils ROBINS-

1



Source : Auteur, 2023.

4 : Discussion

4.1 Les effets pro-angiogéniques du PRF sur les tissus minéralisés

Les études incluses dans cette revue portant sur la régénération des tissus minéralisés montrent que le PRF agit sur la néoangiogenèse par le biais de différents mécanismes.

Le premier mécanisme d'action du PRF sur l'angiogenèse mis en évidence est l'augmentation du nombre de vaisseaux sanguins et de cellules endothéliales grâce aux facteurs de croissance notamment le VEGF.

En pré-clinique, Wang et al. (25) et de Yoon et al. (27) mettent en évidence cette expression de VEGF supérieure, 4 semaines post intervention, mais sans différences significatives. Dans l'étude de Blatt et al. (19), la biofonctionnalisation de greffe osseuse au PRF permet d'augmenter l'activité pro-angiogénique en comparaison des groupes contrôles. Le nombre de vaisseaux et le marquage anti- α -SMA, qui est un marqueur des cellules périvasculaires, est plus important dans le groupe PRF comparés aux formes natives de greffe osseuse. Le PRF impacte donc directement la néoangiogenèse en stimulant le nombre de cellules périvasculaires et donc le nombre de vaisseaux. De même pour l'étude pré-clinique de Yin et al. (29), une augmentation de la densité de vaisseaux sanguins est corrélée à la mise en place de PRF.

La néovascularisation précoce va conduire à une accélération des processus d'ostéogenèse et du remodelage osseux. Ce deuxième mécanisme d'action est donc la conséquence de l'augmentation de la densité de vaisseaux, comme le démontre, Yuan et all. (24) qui rapportent des signes précoces d'angiogenèse et ostéogenèse ainsi qu'une augmentation de la vascularisation dans les groupes associés au PRF.

Dans l'étude de Sar et al. (30), les auteurs ont comparé les effets du PRF seul ou en association avec une chirurgie piézoélectrique lors de mouvements orthodontiques. Les résultats montrent une augmentation du nombre de vaisseaux sanguins, de cellules osseuses (ostéoblastes et ostéoclastes) ainsi qu'un turn-over osseux plus important. Le lien de causalité entre l'apport de PRF et l'augmentation de la néovascularisation est donc direct, ayant pour conséquence, une ostéogenèse plus importante. Des résultats similaires sont retrouvés dans les études sur la manipulation de la membrane sinusienne, qu'il s'agisse de la réparer à la suite d'une perforation comme dans l'étude de Aricioglu et al. (33) ou lors d'élévation de la membrane sinusienne comme dans l'étude de Mu et al. (21). De plus, dans l'étude de Mu et al. (21), l'expression relative de VEGF dans le groupe I-PRF est

supérieure au groupe contrôle de manière significative. Les auteurs en concluent que la stimulation de l'angiogenèse par les facteurs de croissance en particulier le VEGF, conduit à une ostéogenèse plus précoce et à une fibrose plus rapide dans les cas de perforation.

Selon le dernier rapport de la American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), la prise de médicaments antirésorptives par voie orale ou parentérale a des effets directs sur la formation, la différenciation ou la fonction des ostéoclastes. Lors du traitement de ces complications, une élimination complète et une fermeture primaire sont primordiales au succès de ces traitements. Le PRF est aujourd'hui au centre des traitements des ostéonécroses des maxillaires (51).

Zelinka et al. (48) ont démontré dans leur étude clinique que sur un suivi à 1 an, le taux de succès du traitement chirurgical en association au PRF est de 94% sous condition que la totalité de l'os nécrotique est éliminée. La stimulation de l'angiogenèse par les facteurs de croissance permet une cicatrisation plus importante malgré un turn-over des cellules osseuses faible.

L'utilisation du PRF pour augmenter les capacités ostéoconductrices et ostéoinductrices est son troisième mécanisme d'action comme Adalı et al. (38) le démontrent dans leur étude clinique en évaluant l'efficacité de concentré de facteurs de croissance (CGF) lors de l'augmentation sinusienne suivi de la mise en place d'implant. Comme l'expliquent Choukroun et al. (52), le PRF va stimuler l'angiogenèse au sein des particules d'os allogène grâce aux facteurs de croissance. Cette néoangiogenèse va accélérer le chimiotactisme des cellules osseuses et donc de la colonisation des particules allogéniques par ces cellules. Ainsi, le PRF ne stimule pas directement la prolifération des cellules osseuses mais va accélérer la revascularisation du greffon et donc le temps de cicatrisation.

Les Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) sont des cytokines qui induisent la formation d'os. Un grand nombre d'entre elles dont le BMP-2 font partie de la voie de signalisation du TGF- β et possèdent une forte affinité pour la fibrine. La matrice en fibrine du PRF associé aux BMPs ainsi que la stimulation de la néoangiogenèse confèrent au PRF la capacité de développer un réseau vasculaire fonctionnel permettant le chimiotactisme des facteurs de croissances et cytokines. C'est ce qu'a démontré Tabrizi et al. (39) dans leur étude sur la stabilité des implants mesuré par RFA.

L'étude randomisée de Canellas et al. (45) sur l'efficacité du L-PRF seul lors de la préservation alvéolaire après extraction prouve que le L-PRF réduit la résorption osseuse horizontale et verticale et augmente la quantité d'os natif de manière significative comparé au groupe contrôle. Il s'agit de la seule étude clinique de notre revue avec une analyse histologique. Ces résultats prouvent la cicatrisation précoce des tissus minéralisés grâce à l'apport du PRF qui stimule les processus angiogéniques. La morphogenèse d'un arbre vasculaire permet aux cellules osseuses d'arriver plus rapidement sur le site des tissus lésés.

D'après Choukroun et al. (52), lorsqu'une cavité kystique est comblée par du PRF, la cicatrisation est accélérée. L'organisation du réseau de fibrine du PRF permet une rétention des cellules souches et donc leur exploitation plus efficace. Fang et al. (36) ont mis en évidence cette propriété du PRF et notamment du CGF sur la cicatrisation post extractionnelle, l'énucléation de kyste ou tumeurs et lors de fractures des maxillaires. Les analyses par ELISA montrent des quantités de facteurs de croissance (VEGF et TGF β) plus importante et qui augmente graduellement sur plusieurs jours. 2 marqueurs de l'activité ostéoblastique (BAP et ostéocalcine) sont en concentrations significativement plus élevées traduisant une ostéogenèse plus active. Le CGF possède une activité pro-angiogénique, ostéoconductive et ostéoinductive.

Au-delà de la stimulation de l'angiogenèse, une autre propriété du PRF est la diminution de l'inflammation grâce à la libération de facteurs de croissance. La néovascularisation mise en place précocement permet une communication des médiateurs de l'inflammation plus accrue et plus dense. Les cellules responsables de la cicatrisation parodontale sont alors attirées précocement et se traduit alors par une réduction de la poche parodontale plus rapide. Cliniquement, ce phénomène va se traduire par une réduction de la symptomatologie comme démontré dans l'étude de Kumar et al. (43) dans laquelle la symptomatologie post-extractionnelle des 3^{èmes} molaires est évaluée. En plus de la réduction des symptômes, une réduction de la profondeur de sondage en distal des 2^{èmes} molaires est observée jusqu'à 3 mois après l'intervention.

Dans la même optique, Varghese et al. (41) mettent en évidence une quantité significativement supérieur d'os natif dans l'alvéole en présence de PRF, en particulier dans la partie la plus apicale de l'alvéole. Les études pré-cliniques ont démontré l'impact du PRF sur la néoangiogenèse. Cette néovascularisation accélérée permet la circulation précoce des cellules responsable de la régénération tissulaire et se traduit donc par des quantités de tissus mous et durs plus importantes, objectivable cliniquement et radiographiquement

Tout comme dans l'étude Varghese et al. (41), Ritto et al. (42) ont démontré les mêmes résultats dans la régénération osseuse post extractionnelle mais cette fois-ci en utilisant du L-PRF. Une amélioration significative est constatée jusqu'à 3 mois après extraction.

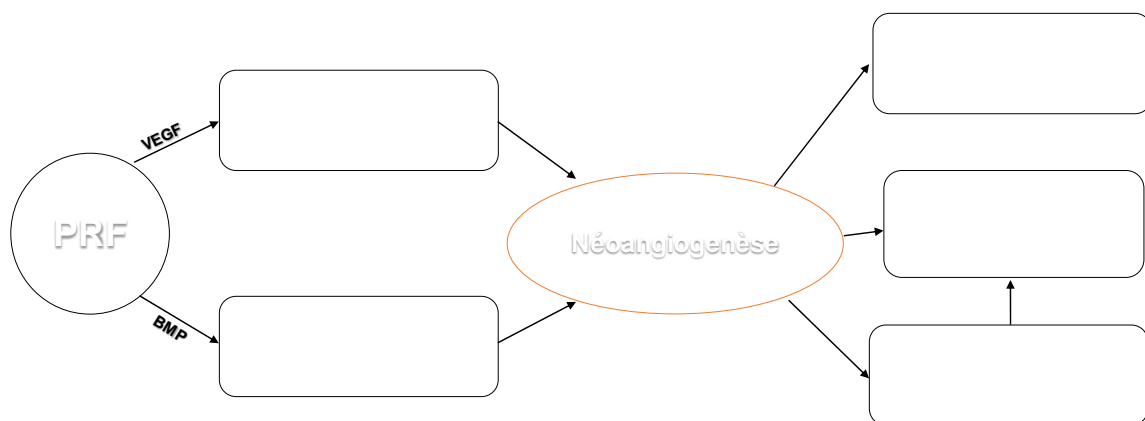
La stimulation de la cicatrisation des tissus parodontaux se traduit par une microvascularisation plus importante et un infiltrat inflammatoire moindre en présence de PRF comme le démontre Aydinyurt et al. (20). Bien que la concentration de VEGF ne soit pas significativement supérieure, il existe une corrélation positive significative entre la quantité d'IL-1 β et de VEGF, l'IL-1 β qui fait partie des régulateurs de la synthèse de VEGF.

Bahammam et al. (35) mettent également en évidence une cicatrisation parodontale accrue en présence de PRF, notamment dans le traitement des lésions infra-osseuses. Les concentrations de

VEGF sont significativement supérieures sur 14 jours se traduisant par une diminution de la profondeur de sondage et une augmentation du niveau d'attache. Le PRF permet de stimuler la néoangiogenèse grâce à la libération prolongée de VEGF.

Le manque d'étude dans notre revue en parodontie ne permet pas de conclure sur l'efficacité du PRF. Mais d'autres études appuient cette hypothèse comme le case-report de Zhou et al. (53) dans lequel 2 cas de lésions inter-radicaire de classe III sont traités par PRF en association d'une greffe osseuse allogénique. Il en résulte une diminution significative de la profondeur de sondage, du niveau d'attache et de l'atteinte inter-radicaire, confirmé à la radiographie par un gain de la hauteur d'os et de l'espace inter-radicaire. Ces données concordent avec l'ensemble des résultats trouvés dans notre revue, c'est-à-dire que l'ensemble des mécanismes se traduisent cliniquement par une amélioration des signes cliniques et radiographiques issue d'une stimulation de l'angiogenèse et donc de la régénération tissulaire.

Figure 13 : Mécanismes d'action du PRF sur les tissus durs



Source : Auteur, 2023.

4.2 Les effets pro-angiogéniques du PRF sur les tissus mous

Les études de cette revue montrent une augmentation de tous les facteurs de croissance grâce au PRF. L'importance du VEGF dans le phénomène de néoangiogenèse est connue et son rôle central dans ces processus en fait un candidat important à suivre dans les études sur les effets du PRF. Les autres facteurs de croissance comme le PDGF, le TGF β , l'Ang-2 et les molécules de l'inflammation comme l'IL1- β participent à la régulation du VEGF. Leur augmentation est en corrélation avec celle du VEGF. Lors des processus de cicatrisation, la néoangiogenèse va permettre l'arrivée de cellules souches. Les

facteurs de croissance vont également stimuler le chimiotactisme des cellules environnantes comme les cellules épithéliales et les fibroblastes. Ces cellules vont alors migrer sur la matrice constituée de fibrine afin de recouvrir la lésion.

Les études pré-cliniques démontrent que le VEGF stimule la néoangiogenèse par le biais de la stimulation des cellules endothéliales mais également des cellules souches hématopoïétiques en général. C'est ce que mettent en évidence Liu et al. (18) dans leur étude pré-clinique grâce au marquage CD34+ qui est un marqueur des cellules endothéliales et des cellules souches hématopoïétiques en général, ainsi que le marquage VEGF. Bien que la fluxmétrie ne soit pas concluante, le rôle du VEGF dans la stimulation de la prolifération des cellules endothéliales est connu ce qui explique les résultats du marquage CD34+ et sa corrélation avec les quantités de VEGF (6).

Le rôle majeur du VEGF dans la néoangiogenèse étant indiscutable, d'autres cytokines contenues dans le PRF jouent un rôle tout aussi important notamment les angiopoïétines qui participent aux effets pro-angiogéniques du VEGF.

Ang-2 est un facteur pro-angiogénique en sensibilisant l'endothélium vasculaire aux facteurs de croissance comme le VEGF (9)(2).

Yu et al. (22) démontrent la relation entre ces 2 molécules et leur impact sur la néoangiogenèse dans le cadre d'une greffe avec apport de PRF. Les relations entre les 2 molécules expliquent le synchronisme de leurs courbes de concentration. La formation de vaisseaux sanguins matures dès la 1^{ère} semaine ainsi qu'un nombre de capillaires 2 fois supérieur prouve que le PRF stimule l'angiogenèse du greffon et accélère la maturation du réseau vasculaire.

Mammoto et al. (54) démontre également l'importance de la voie de signalisation des angiopoïétines notamment de Ang-1. En effet, une quantité importante de Ang-1 est relarguée par le PRF et permet l'angiogenèse et la formation tubulaire des vaisseaux. Le knockdown du gène du récepteur à Ang-1 (Tie2) a conduit à une réduction de la formation tubulaire et la migration des cellules endothéliales. Ce qui indique également la participation d'autres voie de signalisation que celle du VEGF-VEGFR.

A la suite des premières étapes de la néoangiogenèse, une maturation du néo-réseau vasculaire est assurée par d'autres facteurs de croissance libérés par le PRF. Le TGF β intervient principalement durant les dernières étapes de l'angiogenèse en inhibant la prolifération cellulaire et en stimulant la fibrinogénèse par augmentation de la synthèse de collagène (1)(7). Quant au PDGF, il participe à la formation tubulaire lors de la néoformation des vaisseaux sanguins (7).

On retrouve également les mêmes résultats en fluxmétrie dans l'étude de Roy et al. (23). L'histologie à 14 jours après mise en place de PRF sur un lambeau de pleine épaisseur indique la présence de

vaisseaux fonctionnels, une angiogenèse avancée ainsi qu'un réseau de fibre de collagène mature. En parallèle, les analyses par ELISA montrent une augmentation graduelle des quantités de PDGF, TGF β et de VEGF.

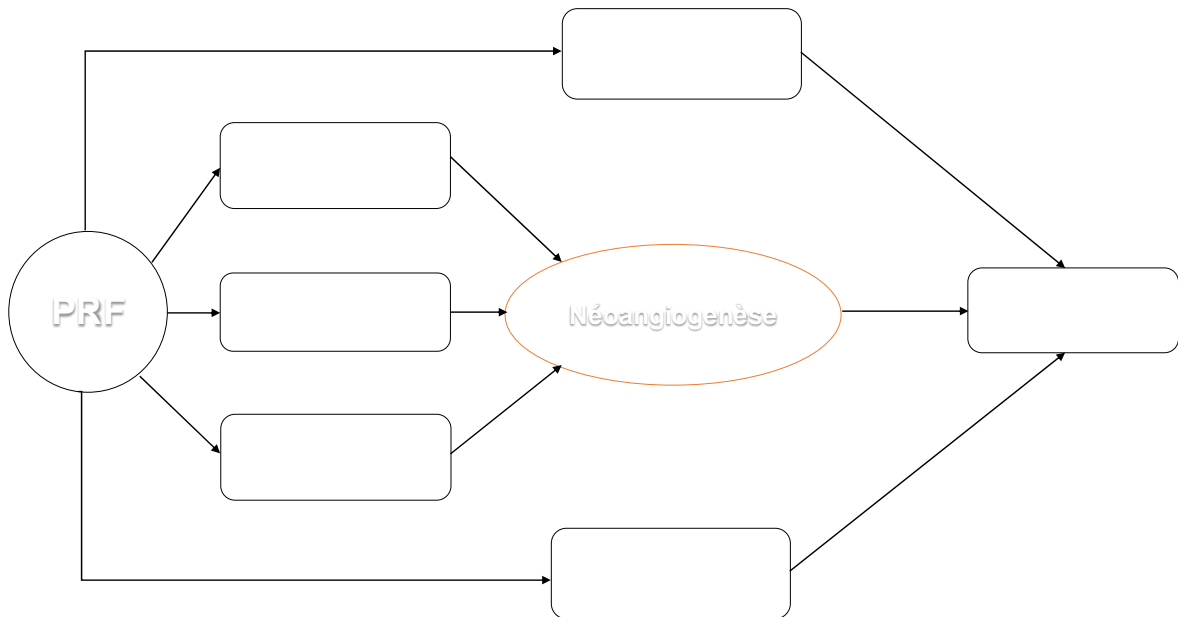
Le sang circulant est peu concentré en fibrinogène et thrombine ce qui mène à une polymérisation lente de la fibrine. Les capacités pro-angiogéniques du PRF permettent une migration cellulaire beaucoup plus précoce et sa constitution à base de fibrine organisée en réseau tridimensionnelle offre une grande résistance et élasticité à cette nouvelle matrice. Elle permet ainsi une maturation et une grande stabilité au caillot sanguin. Ces capacités sont démontrées par les études de De Angelis et al. (49), Ritto et al. (42), De Almeida Barros Mourão et al. (44) et Varghese et al. (41). Dans ces 4 études, les auteurs démontrent une cicatrisation des tissus mous plus importante en présence de PRF. Grâce aux facteurs de croissance contenus dans le PRF, l'angiogenèse est stimulée et une néovascularisation se met en place pour la migration et prolifération des cellules responsable de la régénération tissulaire. Parallèlement, la structure en fibrine du PRF offre une matrice pour la circulation des cellules. Cette dualité permet au PRF d'accélérer la cicatrisation des tissus mous.

Ces mécanismes sont aussi retrouvés dans le cadre de la régénération endodontique. En effet, si dans les études pré-cliniques, le PRF semblerait agir sur la revascularisation par la stimulation du VEGF ainsi que des angiopoïétines, du TGF-B et du PDGF, dans les études cliniques, ces processus se traduisent par l'allongement radiculaire, l'épaississement des parois canalaire et la fermeture apicale ainsi que la cicatrisation de la LIPOE. Dans le cadre des REP, ces procédures sont soumises à certaines conditions comme la nécessité d'avoir un apex ouvert. De plus, l'utilisation du PRF dans les REP semble conduire à l'apexogenèse, processus physiologique de fermeture apicale.

Keswani et al. (37) ont alors utilisé le PRF comme échafaudage dans les procédures endodontiques de régénération (REP) des DPI. Aucune différences significatives n'ont été trouvées entre les 2 groupes d'un point de vue clinique (fistule, douleur, mobilité) et radiographique (fermeture apicale, résorptions, épaississement ligamentaire) sur 24 mois (55).

Dans la revue systématique de Metlerska et al. (55), nous retrouvons également cette hétérogénéité des résultats. Compte tenu de l'utilisation récente de concentré de plaquettes dans le domaine de l'endodontie, les résultats sont encore imprévisibles et nécessitent davantage d'étude. Tout comme dans les études pré-cliniques, dans la revue systématique de Minic et al. (56), en endodontie, le PRF n'est pas utilisé principalement pour ses propriétés pro-angiogéniques mais plutôt mécaniques en servant de « scaffold » ou échafaudage.

Figure 14 : Mécanismes d'action du PRF sur les tissus mous



Source : Auteur, 2023.

4.3 Protocole PRF et influence sur la néoangiogenèse

Les études sur la régénération des tissus minéralisés ont surtout utilisé du PRF, du L-PRF, du A-PRF, du I-PRF et du CGF. Les différentes formes pourraient donc être corrélées à des mécanismes d'action sur la néoangiogenèse. Une concentration élevée de facteurs de croissance ainsi qu'une meilleure répartition du contenu cellulaire vont être recherchées (16)(17).

En effet, leur utilisation dans la cicatrisation des tissus minéralisés se fait essentiellement sous forme de caillot recouvert de membrane afin de stimuler l'angiogenèse ainsi que de protéger le site en tant que barrière et/ou échafaudage notamment en chirurgie ou en parodontologie. Étant donné que l'i-PRF est un échafaudage liquide non réticulé, il sécrète des concentrations élevées de facteurs de croissance pendant deux semaines et accélère le processus de cicatrisation des plaies (13)(16). Il est utilisé préférentiellement en association d'une greffe osseuse pour permettre l'agglomération des particules osseuses.

Concernant les tissus mous, le PRF est principalement utilisé sous forme de membrane avec un protocole de PRF, L-PRF et A-PRF. En effet, ses propriétés dans la néoangiogenèse favorise la cicatrisation des tissus mous, notamment en servant de barrière et de matrice pour une cicatrisation de 2^{ème} intention dans laquelle après la néoangiogenèse précoce, les cellules pourront se déplacer afin

de refermer le site. Ainsi, les protocoles de A-PRF et L-PRF seront alors plus adaptés pour leur résistance (16).

4.4 Risque de biais

Les études pré-cliniques incluses dans notre revue présentent un faible risque de biais en termes de rapport et d'attrition. En revanche, un risque de biais modéré est mis en évidence concernant la sélection, la performance et la détection, affectant ainsi les évaluations et la synthèse des résultats. Il convient donc de suivre les directives SYRCLE, en particulier pour la génération de la séquence, la dissimulation de la séquence, le masquage des opérateurs ainsi que des évaluateurs, afin de réduire le risque de biais et d'améliorer l'homogénéité des études.

Concernant les études cliniques randomisées, 66% des études présentent un léger risque général de biais. Seulement 1 étude présente un risque général de biais élevé en raison d'un biais de classification de l'action élevé et 25% des études cliniques présentent un risque général de biais modéré. En effet, il y avait un manque d'informations en termes de classification de l'action, de déviation de l'intervention prévue et de mesure du résultat, ce qui a compliqué les comparaisons entre les études.

Concernant les études cliniques non randomisées, seulement 20% des études incluses présentent un risque général de biais léger. Un risque élevé de biais de manque de donnée a été constaté. Le manque d'information concernant les caractéristiques de base des patients inclus conduit un biais de confusion modéré. Il est donc difficile d'obtenir une réelle comparabilité entre les différents groupes d'étude. Des critères d'inclusion et d'exclusion plus précis permettraient de réduire le risque de biais de sélection des patients. De plus, un rapport incomplet des résultats a conduit à un risque de biais modéré sur 60% des études incluses. Les patients sont inclus à des périodes différentes, rendant la comparaison entre eux à un temps donné moins pertinente.

Conclusion

L'origine de la cicatrisation et de la régénération tissulaire étant la néoangiogenèse, les propriétés pro-angiogéniques sont aujourd'hui au cœur de la recherche clinique.

Le PRF grâce aux facteurs de croissance tels que le VEGF simule des cascades de signalisation physiologiques qui se traduisent par une augmentation du nombre et de la densité de vaisseaux sanguins. Le chimiotactisme des différentes populations cellulaires et leur migration favorisée par la néovascularisation conduisent à une ostéogenèse et une fibrinogenèse précoce.

Le TGF- β et le PDGF interviennent dans les phases tardives de la néoangiogenèse pour stimuler la maturation des néo vaisseaux.

Ces propriétés pro-angiogéniques permettent également la mise en place d'une microvascularisation et une diminution de l'infiltrat inflammatoire se traduisant par une régénération de l'ensemble des tissus.

De plus les BMPs relarguées confèrent au PRF des propriétés non seulement pro-angiogéniques mais également ostéoconduites et ostéoinductives grâce à leur affinité pour la fibrine.

Une action d'échafaudage est aussi identifiée vis-à-vis des fibroblastes dans la régénération pulpaire. Les propriétés pro-angiogéniques et celles antimicrobiennes et anti-inflammatoires qui en découlent, améliorent le confort des patients par une diminution des signes cliniques.

Malgré la grande variabilité de résultats retrouvée dans les études, les différents protocoles de préparation et application du PRF semblent favoriser l'angiogenèse de manière variable, ce qui est donc à prendre en compte dans les différentes situations cliniques.

Certaines études de notre revue rapportent des résultats non significatifs ou non concluants notamment dans le domaine de l'endodontie ou de la parodontie. D'autres études sont, quant à elles, à risque de biais ce qui altère leur niveau de preuves.

L'utilisation du PRF dans la régénération des tissus mous et minéralisés reste prometteuse, car il existe des preuves sur ses propriétés pro-angiogéniques et sur l'accélération de la cicatrisation. Compte tenu de ses capacités, ce matériau mériterait que des études randomisées, avec des méthodes ainsi que des protocoles standardisés soient mis en place. Un suivi à plus long terme permettrait ainsi d'étudier au mieux le potentiel régénérateur de cette source autologue riche en facteurs de croissance et aux propriétés pro-angiogéniques considérables.

Bibliographie

1. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e45-50.
2. Pepper M. Angiogenèse et morphogenèse de l'arbre vasculaire : de la biologie cellulaire à la clinique. *MS, Méd. sci.*2000;16:1378.
3. Belagoune. Les capillaires sanguins [Internet]. Module Histologie ; 2021. Disponible sur: http://medecine.univ-batna2.dz/sites/default/files/medecine/files/les_capillaires.pdf
4. Les capillaires sanguins [Internet]. Université de Abou Bekr Beilkaid; Disponible sur: https://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/histo2an13-1capillaires_sanguins.pdf
5. Girard N. Mécanismes fondamentaux de l'angiogenèse et actualités 2014. *Nouv cancérol.* 2015;8(1):10-1.
6. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease : beyond discovery and development. *Cell.* 2019;176(6):1248-64.
7. Zhao Y, Adjei AA. Targeting angiogenesis in cancer therapy : moving beyond vascular endothelial growth factor. *Oncologist.* 2015;20(6):660-73.
8. Côté M. Régulation de la migration des cellules endothéliales induite par le VEGF via la phosphorylation de l'annexine 1 par la LIM kinase 1. 2010 [cité 6 janv 2023]; Disponible sur: <http://hdl.handle.net/20.500.11794/21700>
9. Brindle NPJ, Saharinen P, Alitalo K. Signaling and functions of angiopoietin-1 in vascular protection. *Circ Res.* 2006;98(8):1014-23.
10. Feige JJ, Quirin N, Souchelnskiy S. TGFβ, un peptide biologique sous contrôle : formes latentes et mécanismes d'activation. TGFβ, a biological peptide under control: Latent forms and mechanisms of activation [Internet]. 1996 [cité 6 janv 2023]; Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/850>
11. 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.
12. 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.
13. Coquet O. Du PRF à l'i-PRF, intérêts en implantologie [Internet]. Faculté d'Odontologie de Marseille; 2019. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02477057>

14. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation : a new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e51-55.
15. Ghanaati S, Herrera-Vizcaino C, Al-Maawi S, Lorenz J, Miron RJ, Nelson K, et al. Fifteen years of platelet rich fibrin in dentistry and oromaxillofacial surgery : how high is the level of scientific evidence ? *J Oral Implantol.* 2018;44(6):471-92.
16. Narayanaswamy R, Patro BP, Jeyaraman N, Gangadaran P, Rajendran RL, Nallakumarasamy A, et al. Evolution and clinical advances of platelet-rich fibrin in musculoskeletal regeneration. *Bioengineering (Basel).* 2023;10(1):58.
17. Simões-Pedro M, Tróia PMBPS, dos Santos NBM, Completo AMG, Castilho RM, de Oliveira Fernandes GV. Tensile strength essay comparing three different platelet-rich fibrin membranes (l-prf, a-prf, and a-prf+): a mechanical and structural in vitro evaluation. *Polymers.* 2022;14(7):1392.
18. Liu YH, To M, Okudera T, Wada-Takahashi S, Takahashi SS, Su CY, et al. Advanced platelet-rich fibrin (A-PRF) has an impact on the initial healing of gingival regeneration after tooth extraction. *J Oral Biosci.* 2021;S1349-0079(21)00174-2.
19. Blatt S, Thiem DGE, Pabst A, Al-Nawas B, Kämmerer PW. Does Platelet-rich fibrin enhance the early angiogenetic potential of different bone substitute materials ? An in vitro and in vivo analysis. *Biomedicines.* 2021;9(1):61.
20. Aydinyurt HS, Sancak T, Taskin C, Basbugan Y, Akinci L. Effects of injectable platelet-rich fibrin in experimental periodontitis in rats. *Odontology.* 2021;109(2):422-32.
21. Mu Z, Chen K, Yuan S, Li Y, Huang Y, Wang C, et al. Gelatin nanoparticle-injectable platelet-rich fibrin double network hydrogels with local adaptability and bioactivity for enhanced osteogenesis. *Adv Healthc Mater.* 2020;9(5):e1901469.
22. Yu P, Zhai Z, Lu H, Jin X, Yang X, Qi Z. Platelet-rich fibrin improves fat graft survival possibly by promoting angiogenesis and adipogenesis, inhibiting apoptosis, and regulating collagen production. *Aesthet surg. j.* 2020;40(9):NP530-45.
23. Roy S, Driggs J, Elgharably H, Biswas S, Findley M, Khanna S, et al. Platelet-rich fibrin matrix improves wound angiogenesis via inducing endothelial cell proliferation. *Wound Repair Regen.* 2011;19(6):753-66.
24. Yuan S, Li Q, Chen K, Mu Z, Chen T, Wang H, et al. Ridge preservation applying a novel hydrogel for early angiogenesis and osteogenesis evaluation : an experimental study in canine. *J Biol Eng.* 2021;15(1):19.
25. Wang Z, Hu H, Li Z, Weng Y, Dai T, Zong C, et al. Sheet of osteoblastic cells combined with platelet-rich fibrin improves the formation of bone in critical-size calvarial defects in rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016;54(3):316-21.

26. Horimizu M, Kubota T, Kawase T, Nagata M, Kobayashi M, Okuda K, et al. Synergistic effects of the combined use of human-cultured periosteal sheets and platelet-rich fibrin on bone regeneration : An animal study. *Clin Exp Dent Res*. 2017;3(4):134-41.
27. Yoon JS, Lee SH, Yoon HJ. The influence of platelet-rich fibrin on angiogenesis in guided bone regeneration using xenogenic bone substitutes : a study of rabbit cranial defects. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(7):1071-7.
28. Ding L, Tang S, Liang P, Wang C, Zhou P fei, Zheng L. Bone regeneration of canine peri-implant defects using cell sheets of adipose-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich fibrin membranes. *J. oral maxillofac. surg*. 2019;77(3):499-514.
29. Yin X, Shi H, Hze-Khoong EP, Hu Y, Zhang C. Effect of concentrated growth factor on distraction osteogenesis of dental implant distractors. *J. oral maxillofac. surg*. 2022;80(5):889-96.
30. Sar C, Akdeniz SS, Arman Ozcirpici A, Helvacioğlu F, Bacanlı D. Histological evaluation of combined platelet-rich fibrin membrane and piezo-incision application in orthodontic tooth movement. *Int. j. oral maxillofac. surg*. 2019;48(10):1380-5.
31. Zhou R, Wang Y, Chen Y, Chen S, Lyu H, Cai Z, et al. Radiographic, histologic, and biomechanical evaluation of combined application of platelet-rich fibrin with blood clot in regenerative endodontics. *J. endod*. 2017;43(12):2034-40.
32. Durmuşlar MC, Ballı U, Öngöz Dede F, Bozkurt Doğan Ş, Mısır AF, Barış E, et al. Evaluation of the effects of platelet-rich fibrin on bone regeneration in diabetic rabbits. *J. cranio-maxillo-facial surg*. 2016;44(2):126-33.
33. Arıcıoğlu C, Dolanmaz D, Esen A, Isik K, Avunduk MC. Histological evaluation of effectiveness of platelet-rich fibrin on healing of sinus membrane perforations : a preclinical animal study. *J. cranio-maxillo-facial surg*. 2017;45(8):1150-7.
34. Nowak JM, Surma S, Romańczyk M, Wojtowicz A, Filipiak KJ, Czerniuk MR. Assessment of the effect of A-PRF application during the surgical extraction of third molars on healing and the concentration of C-Reactive Protein. *Pharmaceutics*. 2021;13(9):1471.
35. Bahammam MA, Attia MS. Expression of vascular endothelial growth factor using platelet rich fibrin (prf) and nanohydroxyapatite (nano-ha) in treatment of periodontal intra-bony defects - a randomized controlled trial. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28(1):870-8.
36. Fang D, Long Z, Hou J. Clinical Application of concentrated growth factor fibrin combined with bone repair materials in jaw defects. *J. oral maxillofac. surg*. 2020;78(6):882-92.
37. Keswani D, Pandey RK, Ansari A, Gupta S. Comparative evaluation of platelet-rich fibrin and mineral trioxide aggregate as pulpotomy agents in permanent teeth with incomplete root development : a randomized controlled trial. *J. endod*. 2014;40(5):599-605.

38. Adalı E, Yüce MO, Günbay T, Günbay S. Does concentrated growth factor used with allografts in maxillary sinus lifting have adjunctive benefits ? *J. oral maxillofac. surg.* 2021;79(1):98-108.
39. Tabrizi R, Arabion H, Karagah T. Does platelet-rich fibrin increase the stability of implants in the posterior of the maxilla ? A split-mouth randomized clinical trial. *Int. j. oral maxillofac. surg.* 2018;47(5):672-5.
40. Eshghpour M, Dastmalchi P, Nekooei AH, Nejat A. Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following mandibular third molar surgery : a double-blinded randomized clinical trial. *J. oral maxillofac. surg.* 2014;72(8):1463-7.
41. Varghese MP, Manuel S, Kumar L. K. S. Potential for osseous regeneration of platelet-rich fibrin—a comparative study in mandibular third molar impaction sockets. *J. oral maxillofac. surg.* 2017;75(7):1322-9.
42. Ritto FG, Pimentel T, Canellas JVS, Junger B, Cruz M, Medeiros PJ. Randomized double-blind clinical trial evaluation of bone healing after third molar surgery with the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *Int. j. oral maxillofac. surg.* 2019;48(8):1088-93.
43. Kumar N, Prasad K, Ramanujam L, K R, Dexith J, Chauhan A. Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet-rich fibrin : a randomized controlled clinical study. *J. oral maxillofac. surg.* 2015;73(6):1042-9.
44. de Almeida Barros Mourão CF, de Mello-Machado RC, Javid K, Moraschini V. The use of leukocyte- and platelet-rich fibrin in the management of soft tissue healing and pain in post-extraction sockets: A randomized clinical trial. *J. cranio-maxillo-facial surg.* 2020;48(4):452-7.
45. Canellas JV dos S, da Costa RC, Breves RC, de Oliveira GP, Figueredo CM da S, Fischer RG, et al. Tomographic and histomorphometric evaluation of socket healing after tooth extraction using leukocyte- and platelet-rich fibrin : a randomized, single-blind, controlled clinical trial. *J. cranio-maxillo-facial surg.* 2020;48(1):24-32.
46. Dahiya R, Blaggana A, Panwar V, Kumar S, Kathuria A, Malik S. Clinical and histological comparison of platelet-rich fibrin versus non-eugenol periodontal dressing in the treatment of gingival hyperpigmentation. *J Indian Soc Periodontol.* 2019;23(4):345-50.
47. Blatt S, Krüger M, Kämmerer PW, Thiem DGE, Matheis P, Eisenbeiß AK, et al. Non-interventional prospective observational study of platelet rich fibrin as a therapy adjunctive in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Med.* 2022;11(3):682.
48. 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.

49. De Angelis P, De Angelis S, Passarelli PC, Liguori MG, Manicone PF, D'Addona A. Hard and soft tissue evaluation of different socket preservation procedures using leukocyte and platelet-rich fibrin : a retrospective clinical and volumetric analysis. *J. oral maxillofac. surg.* 2019;77(9):1807-15.
50. Meschi N, EzEldeen M, Garcia AET, Lahoud P, Van Gorp G, Coucke W, et al. Regenerative endodontic procedure of immature permanent teeth with leukocyte and platelet-rich fibrin : a multicenter controlled clinical trial. *J. endod.* 2021;47(11):1729-50.
51. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American association of oral and maxillofacial surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2022 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(5):920-43.
52. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF) : a second-generation platelet concentrate. Part V : histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):299-303.
53. Zhou Z, Qi X, Notice T. Treatment of mandibular grade III furcation involvement using platelet-rich fibrin and allogenic graft with 12-month follow-up - A case report. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020;10(4):542-6.
54. Mammoto T, Jiang A, Jiang E, Mammoto A. Platelet rich plasma extract promotes angiogenesis through the angiopoietin1-Tie2 pathway. *Microvasc Res.* 2013;89:15-24.
55. Metlerska J, Fagogeni I, Nowicka A. Efficacy of autologous platelet concentrates in regenerative endodontic treatment: a systematic review of human studies. *J. endod.* 2019;45(1):20-30.e1.
56. Minic S, Vital S, Chaussain C, Boukpepsi T, Mangione F. Tissue characteristics in endodontic regeneration : a systematic review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18):10534.

Table des figures

Figure 1 : Structure du vaisseau sanguin.....	5
Figure 2 : Représentation schématique de l'angiogenèse	8
Figure 3 : Centrifugeuse PC02 de Process (A) et 8 tubes centrifugés (B).....	10
Figure 4 : Composition et apparence du PRF après centrifugation	11
Figure 5 : Membrane PRF obtenu après compression du caillot	11
Figure 6 : Caillot de PRF placé sur grille perforée pour l'obtention de membrane et dans les cylindres pour l'obtention de « plug ».....	12
Figure 7 : Modélisation de la structure tridimensionnelle du PRF.....	12
Figure 8 : Les différentes formes de préparations PRF.	14
Figure 9 : Diagramme d'identification et de sélection des études.....	20
Figure 10 : Évaluation du risque de biais des études pré-cliniques selon l'outil Systematic Review Centre Laboratory animal Experimentation (SYRCLE)	36
Figure 11 : Évaluation du risque de biais des études cliniques randomisées selon l'outil R.O.B. 2.0 ...	37
Figure 12 : Évaluation du risque de biais des études cliniques non randomisées selon l'outils ROBINS-1	38
Figure 13 : Mécanismes d'action du PRF sur les tissus durs	42
Figure 14 : Mécanismes d'action du PRF sur les tissus mous.....	45

Table des tableaux

Tableau 1 : Effets angiogéniques du PRF dans les études pré-cliniques.....	21
Tableau 2 : Effets angiogéniques du PRF dans les études cliniques.....	28
Tableau 3 : Évaluation du risque de biais des études pré-cliniques selon l’outil Systematic Review Centre Laboratory animal Experimentation (SYRCLE).....	35
Tableau 4 : Évaluation du risque de biais des études cliniques randomisées selon l’outil R.O.B. 2.0 ..	36
Tableau 5 : Évaluation du risque de biais des études cliniques non randomisées selon l’outils ROBINS-1	38

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Docteur Francesca Mangione

Professeur Vianney DESCROIX

Vu, le Président par intérim d' Université Paris Cité

Professeur Clarisse BERTHEZÈNE

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Vianney DESCROIX

Le rôle du Platelet-Rich Fibrin dans la néoangiogenèse : une revue systématique de littérature

Nazib Shakh Amin. Le rôle du Platelet-Rich Fibrin dans la néoangiogenèse : une revue systématique de littérature. Année de soutenance. 54 p. ill.graph., tabl.. Réf. bibliographiques p. 48-52.

Sous la direction de Mme Docteur Francesca Mangione

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