

UNIVERSITE DE NANTES

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année : 2016

N° 014

**INTERET DU PLATELET-RICH FIBRIN  
EN CHIRURGIE ORALE,  
PARODONTALE ET IMPLANTAIRE**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR  
EN CHIRURGIE DENTAIRE

*Présentée  
et soutenue publiquement par*

**HAJJAR Alexandre**  
Né le 04/10/1989

*Présentée conjointement à*

**LAIGNEAU Dorian**  
Né le 22/04/1989

*Le 01/03/2016 devant le jury ci-dessous*

*Président* : Mr le Professeur A. SOUEIDAN

*Assesseur* : Mr le Docteur Z. BADRAN

*Directeur* : Mr le Docteur S. KIMAKHE

*Co-directeur* : Mme le Docteur A. BOËDEC

<b>UNIVERSITÉ DE NANTES</b>	
<b>Président</b>	Pr LABOUX Olivier
<b>FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE</b>	
<b>Doyen</b>	Pr AMOURIQ Yves
<b>Assesseurs</b>	Dr BADRAN Zahi Pr SOUEIDAN Assem Pr WEISS Pierre
<b>Professeurs des Universités Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.</b>	
Monsieur AMOURIQ Yves Monsieur GIUMELLI Bernard Monsieur LESCLOUS Philippe	Madame LICHT Brigitte Madame PEREZ Fabienne Monsieur SOUEIDAN Assem Monsieur WEISS Pierre
<b>Professeurs des Universités</b>	
Monsieur BOULER Jean-Michel	
<b>Professeurs Emérites</b>	
Monsieur BOHNE Wolf	Monsieur JEAN Alain
<b>Praticiens Hospitaliers</b>	
Madame DUPAS Cécile Madame LEROUXEL Emmanuelle	Madame HYON Isabelle Madame GOEMAERE GALIERE Héléne
<b>Maîtres de Conférences Praticiens hospitaliers des C.S.E.R.D.</b>	<b>Assistants Hospitaliers Universitaires des C.S.E.R.D.</b>
Monsieur AMADOR DEL VALLE Gilles Madame ARMENGOL Valérie Monsieur BADRAN Zahi Madame BLERY Pauline Monsieur BODIC François Madame DAJEAN-TRUTAUD Sylvie Madame ENKEL Bénédicte Monsieur GAUDIN Alexis Monsieur HOORNAERT Alain Madame HOUCHMAND-CUNY Madline Madame JORDANA Fabienne Monsieur KIMAKHE Saïd Monsieur LE BARS Pierre Monsieur LE GUEHENNEC Laurent Madame LOPEZ-CAZAUX Serena Monsieur MARION Dominique Monsieur NIVET Marc-Henri Monsieur RENAUDIN Stéphane Madame ROY Elisabeth Monsieur STRUILLOU Xavier Monsieur VERNER Christian	Madame BERNARD Cécile Madame BOEDEC Anne Madame BRAY Estelle Monsieur CLÉE Thibaud Madame CLOITRE Alexandra Monsieur DAUZAT Antoine Madame MAIRE-FROMENT Claire-Hélène Monsieur DRUGEAU Kevin Madame GOUGEON Béatrice Monsieur LE BOURHIS Antoine Monsieur LE GUENNEC Benoît Madame MAÇON Claire Madame MERAMETDJIAN Laure Madame MOREIGNE MELIN Fanny Monsieur PILON Nicolas Monsieur PRUD'HOMME Tony Madame RICHARD Catherine Monsieur ROLOT Morgan
<b>Enseignants Associés</b>	<b>A.T.E.R.</b>
Madame RAKIC Mia (MC Associé) Madame VINATIER Claire (MC Associé)	Monsieur LAPERINE Olivier

Mise à jour le 26/01/2016

**Par délibération, en date du 6 décembre 1972, le Conseil de la  
Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises  
dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être  
considérées comme propre à leurs auteurs et qu'il n'entend leur  
donner aucune approbation, ni improbation.**

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur **Assem SOUEIDAN**,

Professeur des Universités  
Praticien hospitalier des Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherches Dentaires  
Docteur de l'Université de Nantes  
Département de Parodontologie  
Chef de Service de Parodontologie  
Assesseur au Doyen de l'UFR d'Odontologie de Nantes

- NANTES -

*Merci de nous avoir fait l'honneur de présider cette thèse.  
Merci pour votre réactivité et votre disponibilité.*

À Monsieur le Docteur **Saïd KIMAKHE**,

Maître de Conférence des Universités  
Praticien hospitalier des Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherches Dentaires  
Docteur de l'Université de Nantes  
Département de Chirurgie et Pathologies Buccales

- NANTES -

*Merci de nous avoir fait l'honneur de diriger cette thèse.  
Merci pour la qualité de votre enseignement et votre spontanéité durant nos années à la faculté.  
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et notre profond respect.*

À Madame **Anne BOËDEC**,

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistant Hospitalier Universitaire des Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherches  
Dentaires  
Département de Chirurgie et Pathologies Buccales  
Ancien Interne des Hôpitaux de Nantes

- NANTES -

*Merci de nous avoir fait l'honneur de co-diriger cette thèse.  
Merci pour votre bonne humeur, votre implication et vos conseils avisés.  
Un grand merci.*

À Monsieur le Docteur **Zahi BADRAN**,

Maître de Conférence des Universités  
Praticien hospitalier des Centres de Soins, d'Enseignement et de Recherches Dentaires  
Docteur de l'Université de Nantes  
Département de Parodontologie  
Assesseur au Doyen de l'UFR d'Odontologie de Nantes

- NANTES -

*Merci de nous avoir fait l'honneur de participer à ce jury de thèse.  
Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.*

# **TABLE DES MATIÈRES**

<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	11
<b>INTRODUCTION</b> .....	12
<b>PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LE PRF</b> .....	13
<b>I- LE PRF</b> .....	13
<b>1- Définition et Classification</b> .....	13
1.1. Définition.....	13
1.2. Classification.....	13
<b>2- Historique</b> .....	15
<b>3- Protocole clinique d'utilisation du PRF</b> .....	15
3.1. Bilan pré-opératoire.....	15
3.2. Technique et préparation du PRF.....	16
3.2.1. Prélèvement.....	16
3.2.2. Principe et objectifs de la centrifugation.....	16
3.3. Élaboration du PRF.....	17
3.4. Limites d'utilisation du PRF.....	19
3.4.1. Volume d'utilisation.....	19
3.4.2. Temps de latence entre prélèvement et centrifugation // erreurs de manipulation.....	19
<b>4- Composition du PRF</b> .....	19
4.1. Fractionnement du caillot sanguin.....	19
4.2. Observation au microscope.....	20
<b>5- Constitution de la matrice du PRF</b> .....	21
5.1. Fibrine.....	21
5.1.1. Généralités.....	21
5.1.2. Rappel sur la physiologie de la fibrinogenèse lors de l'hémostase.....	21
5.1.3. Fibrinogenèse in vitro lors de la réalisation du PRF.....	22
5.2. Les plaquettes.....	23
5.2.1. Composition des plaquettes.....	23
5.2.2. Activation des plaquettes.....	23
5.2.3. Localisation des plaquettes au sein du PRF.....	23
5.3. Cytokines.....	24
5.3.1. Généralités sur les cytokines.....	24
5.3.2. Les cytokines plaquettaires.....	24
5.3.2.1. Transforming Growth Factor- $\beta$ .....	24
5.3.2.2. Platelet Derived Growth Factor.....	24
5.3.2.3. Insulin-like Growth Factor.....	24
5.3.2.4. Epithelial Growth factor.....	24
5.3.2.5. Fibroblast Growth factor.....	24
5.3.3. Les cytokines leucocytaires.....	25
5.3.3.1. Les cytokines de l'inflammation.....	25
5.3.3.1.1. Interleukine-1 $\beta$ .....	25
5.3.3.1.2. Tumor necrosis factor.....	25
5.3.3.1.3. Interleukine 6.....	25
5.3.3.2. Les cytokines de cicatrisation.....	26
5.3.3.2.1. Interleukine 4.....	26
5.3.3.2.2. Vascular Endothelial Growth Factor.....	26

5.3.4. Tableau récapitulatif : action des cytokines.....	26
5.3.5. Dosage des cytokines dans le gel de PRF.....	27
5.4. Architecture d'une membrane de PRF.....	27
5.4.1. Architecture du PRF.....	27
5.4.2. Relation entre l'architecture et l'activité du PRF : influence du mode de polymérisation.....	27
5.4.3. Influence du contenant sur l'architecture du PRF.....	28
5.5. Propriétés mécaniques des membranes de PRF.....	28
<b>6- Vers une standardisation de la préparation du PRF.....</b>	<b>28</b>
<b>II- EFFETS BIOLOGIQUES DU PRF.....</b>	<b>29</b>
<b>1- Angiogenèse.....</b>	<b>29</b>
<b>2- Immunité.....</b>	<b>30</b>
<b>3- Recouvrement des plaies.....</b>	<b>30</b>
3.1. Tissus mous.....	30
3.2. Tissu osseux.....	31
<b>4- Résumé de l'action du PRF sur la cicatrisation.....</b>	<b>31</b>
<b>PARTIE II : APPLICATIONS DU PRF EN ODONTOLOGIE.....</b>	<b>32</b>
<b>I- INDICATIONS DU PRF EN CHIRURGIE ORALE.....</b>	<b>32</b>
<b>1- Comblement post-extractionnel des alvéoles.....</b>	<b>32</b>
<b>2- Prévention des alvéolites.....</b>	<b>33</b>
<b>3- Chirurgie péri-apicale.....</b>	<b>34</b>
<b>4.-Réimplantation d'une dent avulsée suite à un trauma : étude <i>in vitro</i>.....</b>	<b>36</b>
<b>5- PRF et patients à risques.....</b>	<b>37</b>
5.1. Patients à risques hémorragiques.....	37
5.2. Patients sous biphosphonates.....	38
<b>II- INDICATIONS DU PRF EN PARODONTOLOGIE.....</b>	<b>38</b>
<b>1- Utilisation du PRF dans la thérapie des maladies parodontales.....</b>	<b>38</b>
1.1. Régénérations Tissulaire et Osseuse Guidées (RTG et ROG).....	39
1.2. PRF dans le traitement de la maladie parodontale : exemple de la parodontite agressive généralisée (PAG).....	40
<b>2- Traitement des récessions gingivales.....</b>	<b>40</b>
<b>3- Reconstruction des papilles.....</b>	<b>42</b>
<b>4- Gestion des lésions infra-osseuses.....</b>	<b>43</b>
4.1. PRF comme unique matériel de greffe.....	43
4.2. Association PRF et substituts osseux.....	45
4.2.1. PRF et xéno greffe.....	45
4.2.2. PRF et allogreffe.....	45
4.2.3. PRF et matériau alloplastique.....	46
<b>5- Lésions endo-parodontales.....</b>	<b>47</b>
<b>III- INDICATIONS DU PRF EN IMPLANTOLOGIE.....</b>	<b>48</b>
<b>1- Elévation du plancher sinusien.....</b>	<b>48</b>
1.1. Sinus lift par voie d'accès latérale (technique de Caldwell-Luc).....	48
1.1.1. Utilisation du PRF comme matériau de comblement.....	48
1.1.2. Fermeture de la fenêtre d'accès.....	50
1.2. Sinus lift par voie d'accès crestale (Technique de Summers).....	51
1.3. Perforation de la membrane sinusienne.....	52
<b>2- Réhabilitation implantaire.....</b>	<b>53</b>
2.1. Implantologie immédiate post-extractionnelle (IPE).....	53
2.2. Implantologie différée.....	54
2.3. Réhabilitation implantaire de grande étendue.....	55
<b>3- Traitement des péri-implantites.....</b>	<b>55</b>
<b>IV- SYNTHESE DES INDICATIONS DU PRF : TABLEAU RÉCAPITULATIF.....</b>	<b>57</b>

<b>PARTIE III : DISCUSSION</b> .....	58
<b>I- ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	58
<b>1- Études in vitro</b> .....	58
1.1. Limites des études in vitro.....	58
1.2. Analyse des études in vitro.....	58
<b>2- Études sur le modèle animal</b> .....	59
2.1. Limites du modèle animal.....	59
2.2. Analyse des études sur modèle animal.....	60
<b>3- Études cliniques en chirurgie orale</b> .....	60
3.1. Tableaux récapitulatifs des études cliniques.....	60
3.2. Analyse.....	63
<b>4- Études cliniques en parodontologie</b> .....	64
4.1. Tableaux récapitulatifs des études cliniques.....	64
4.2. Analyse.....	69
<b>5- Études cliniques en implantologie</b> .....	69
5.1. Tableaux récapitulatifs des études cliniques.....	69
5.2. Analyse.....	73
<b>II- LE PRF : UN MATÉRIAU CONTROVERSÉ</b> .....	74
<b>1- Conflit d'intérêt</b> .....	74
<b>2- Aspects médico-légaux : législation et controverses d'utilisation du PRF en France</b> ...74	
<b>III- PROGRÈS DANS LE DOMAINE DU PRF</b> .....	76
<b>1- Indications en endodontie</b> .....	76
<b>2- A-PRF et I-PRF</b> .....	76
2.1 Advanced-PRF (A-PRF).....	76
2.1.1. Protocole.....	76
2.1.2. Caractéristiques.....	77
2.1.3. Incidence des monocytes et des BMP.....	77
2.1.4. Le A-PRF : un produit déjà controversé ?.....	77
2.2. Injectable-PRF (I-PRF).....	80
<b>CONCLUSION</b> .....	81
<b>ANNEXES</b> .....	82
<b>FIGURES</b> .....	83
<b>TABLEAUX</b> .....	84
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	85

## ABRÉVIATIONS

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
**A-PRF** : Advanced-Platelet-Rich Fibrin  
**CBCT** : Cone-Beam computed Tomography  
**DGS** : Direction Générale de Santé  
**DMA** : Dérivés de la Matrice Amélaire  
**GTC** : Greffe de Tissu Conjonctif  
**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**IPE** : Implantologie Immédiate Post-Extractionnelle  
**I-PRF** : Injectable-Platelet-Rich Fibrin  
**LDC(M)** : Lambeau Déplacé Coronairement (Modifié)  
**LIA** : Lésion Infra-Osseuse  
**L-PRF** : Leukocyte and Platelet-Rich Fibrin  
**MTA** : Mineral Trioxide Aggregate  
**ONCD** : Ordre National des Chirugiens Dentistes  
**OMLBP** : Ostéonécrose des Maxillaires Liée aux BiPhosphonates  
**P-PRF** : Pure-Platelet-Rich Fibrin  
**PRF** : Platelet-Rich Fibrin // Fibrine enrichie en plaquettes  
**PRP** : Plasma Riche en Plaquettes  
**PPP** : Plasma Pauvre en Plaquettes  
**SFPIO** : Société Française de Parodontologie et Implantologie Orale  
**SNPI** : Syndicat National des Paro-Implantologistes  
**SYFAC** : SYmposium international des Facteurs de Croissance  
**T-PRF** : Titanium Platelet-Rich Fibrin

Abréviations Tableaux :

**Cell. lig** : cellule(s) ligamentaire(s)  
**Cicat** : cicatrisation  
**Ctrl** : contrôle  
**Ging** : gingival  
**Impl** : implantaire  
**Ligt** : ligament  
**Mb** : membrane  
**Mb coll** : membrane collagénique  
**NR** : non renseigné  
**Paro** : parodontal(e)  
**Post-op** : post-opératoire  
**Rad** : radiculaire  
**Radio** : radiologique  
**Vs** : versus

# INTRODUCTION

Depuis quelques années, le développement et l'utilisation des concentrés plaquettaires capables de réguler l'inflammation et de potentialiser la cicatrisation font partie des grands défis de la recherche clinique. Parmi les nombreux protocoles développés, l'utilisation de colles de fibrine est déjà bien documentée. Mais leurs applications restent pendant longtemps limitées en raison de la complexité de leur mode de production et des risques de contamination infectieuse.

En parallèle, l'essor d'autres technologies, comme les concentrés plaquettaires, a permis la mise au point de modes de production simplifiés et optimisés de ces colles de fibrine. Ainsi, le platelet-rich fibrin (PRF) mimerait une matrice cicatricielle *ad integrum*.

Ce biomatériau totalement autologue semble effectivement accélérer les phénomènes de cicatrisation physiologiques. Il offre ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques en chirurgie dentaire.

Suite à l'enthousiasme suscité par ces nouvelles procédures, il est nécessaire de s'interroger sur la validité des résultats scientifiques disponibles.

Dans l'objectif de démontrer l'utilisation du PRF en chirurgie bucco-dentaire, notre travail consistera dans un premier temps, à revenir sur les bases fondamentales permettant de comprendre son intérêt. Ainsi, après avoir défini le PRF, nous détaillerons ses différentes caractéristiques permettant de comprendre le protocole d'élaboration. La finalité étant de découvrir ses effets biologiques potentiels.

De la même manière que face à toute innovation nous étudierons alors les résultats cliniques apportés dans les différentes études scientifiques parues à ce jour.

Puis nous tenterons une analyse critique des données de la littérature, avant d'évoquer les différentes perspectives d'évolution du PRF.

# PARTIE I : GÉNÉRALITÉS SUR LE PRF

## I- LE PRF

### 1- Définition et Classification

#### 1.1. Définition

##### **Le PRF (= Platelet-Rich Fibrin) :**

Le PRF se définit comme une nouvelle génération de concentrés plaquettaires permettant de rassembler en une seule membrane de fibrine, l'ensemble des constituants favorables à la cicatrisation présents dans un prélèvement sanguin autologue. Le PRF correspond à un réseau tridimensionnel alliant un gel de fibrine à un sérum enrichi en cytokines plaquettaires et leucocytaires. Il reproduit une matrice cicatricielle *ad integrum* sans recourir à une modification du sang. (21)

Ce caillot de fibrine est un stimulant cellulaire qui va libérer de manière progressive et constante des facteurs de croissance ou cytokines dans le milieu.

L'objectif attendu de ces facteurs de croissance est de stimuler, améliorer et accélérer la cicatrisation tissulaire (muqueuse et osseuse). Des bénéfices cliniques étant rapportés, le PRF est utilisé dans de nombreuses indications en odontologie.

#### 1.2. Classification (24,28,29)

La classification générale actuelle est déterminée par la densité du réseau de fibrine et la concentration en leucocytes. Les deux types de PRF sont exposés dans le tableau ci-dessous :

<b>Pure-Platelet-Rich Fibrin (P-PRF) ou Leucocyte-Poor PRF</b>	<b>Leucocyte and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Préparation sans leucocytes</li><li>➤ Réseau fibrineux très dense</li><li>➤ Se présente cliniquement sous la forme d'un gel ou une membrane</li><li>➤ Technique d'élaboration complexe</li><li>➤ Coût élevé</li></ul> (commercialisé sous le nom de fibrinet PRFM (Platelet Rich Fibrin Matrix).	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Préparation avec leucocytes</li><li>➤ Réseau fibrineux très dense</li><li>➤ Se présente cliniquement sous 3 formes (<b>Fig. 1</b>)</li><li>➤ Technique d'élaboration simple</li><li>➤ Coût peu élevé</li></ul>

Tab 1. Tableau représentant les 2 types de PRF. Source\* (29)



## **2- Historique (24)**

Dans les années 1970, Matras et coll. ont travaillé sur les colles de fibrine afin d'améliorer la cicatrisation tissulaire sur le modèle du rat **(70)**. La matrice de fibrine, obtenue après une coagulation physiologique, était le constituant principal de ces colles biologiques. Ces dernières ont représenté alors les premiers adjuvants biologiques à la cicatrisation utilisés en chirurgie. **(40)**

Quelques années plus tard, entre 1975 et 1979, d'autres travaux ont proposé des améliorations du concept avec l'utilisation d'extraits sanguins. Dans le nouveau concept, les colles de fibrine ont intégré une concentration significative en plaquette et en thrombine (constituants sanguins naturels) **(94)**. Ces techniques sont les prémisses des injections de gel de PRP.

En 1998, Marx et coll. développent le concept du PRP **(74,126)**. Le protocole évolue avec l'inclusion de facteurs de croissance dans le caillot sanguin et signe le début d'une thérapeutique régénérative. Grâce à leurs travaux, la chirurgie orale et maxillo-faciale s'intéresse alors au PRP.

Depuis, le nombre de publications et de systèmes disponibles sur le marché a évolué rapidement et a commencé à créer des situations de confusions. En effet, l'appellation de PRP est généralisée à tous ces systèmes alors que leurs modes de productions et leurs propriétés sont différents. **(94)**

Au même moment en France, d'autres formes de concentrés plaquettaire ont été développées qui, durant la préparation, diffèrent des premiers par la forte polymérisation du gel de fibrine. On parle alors de concentré plaquettaire de seconde génération, dénommé PRF. Cette appellation n'est pas tout à fait adéquate si l'on considère toute l'histoire des concentrés plaquettaire. **(21)**

Le concept de PRF lui-même sera développé par le Dr J. Choukroun et coll. en France en 2001. L'intérêt sera ensuite ciblé sur les différentes cellules immunitaires présentes dans le caillot et leurs concentrations.

## **3- Protocole clinique d'utilisation du PRF**

### **3.1. Bilan pré-opératoire**

Un bilan général et local du patient est effectué afin d'écartier les contre-indications absolues ou relatives éventuelles à l'intervention. Dans le cas du PRF, le nombre de plaquettes doit être compris entre 150 000 et 400 000 /  $\mu\text{l}$  de sang.

L'usage de PRF est contre-indiqué dans les cas suivants : **(89)**

- syndrome de dysfonctionnement plaquettaire
- thrombocytopenie critique
- femmes enceintes
- patients instables hémodynamiquement.

## 3.2. Technique et préparation du PRF

### 3.2.1. Prélèvement (1)

Le prélèvement est réalisé par le chirurgien dentiste (si il a été formé) ou par une infirmière. Le sang veineux est prélevé sur le patient dans la salle d'intervention en per-opératoire au niveau de la veine basilique ou au niveau de la veine saphène externe (lors d'intervention sous anesthésie générale).

Aucun anticoagulant n'est utilisé. Un volume de sang de 10 ml par tube est récupéré dans des tubes secs en verre. Au total, 4 tubes paraissent suffisants pour le comblement des petits défauts osseux ou la préparation d'une membrane. Dans les chirurgies nécessitant l'utilisation d'un concentré plaquettaire plus important, 8 tubes de 10ml de sang chacun sont centrifugés.

### 3.2.2. Principe et objectifs de la centrifugation (30)

La centrifugation se définit par une séparation de constituants de taille et de masse très variables contenus dans un liquide, allant de simples molécules jusqu'à des cellules entières.

Dans un échantillon, tous les constituants sont soumis à deux forces : la gravité (force qui s'exerce du haut vers le bas) et la poussée d'Archimède (force qui s'exerce du bas vers le haut). La somme de ces deux forces engendrerait soit une remontée du constituant à la surface soit à une sédimentation. Cependant, à l'échelle microscopique, il existe un autre phénomène : l'agitation moléculaire. Elle est de loin plus importante et n'a pas de directions privilégiées, elle rend négligeables les effets des forces décrites précédemment.

En faisant tourner l'échantillon, on fait apparaître une nouvelle force, la force centrifuge, qui est une accélération qui s'exerce radialement vers l'extérieur de l'axe de rotation (**Fig.2**). Pour un constituant donné, en choisissant correctement la vitesse de rotation, l'accélération obtenue peut devenir prépondérante par rapport à l'agitation moléculaire, ce qui entraîne sa sédimentation vers le fond du récipient ou sa remontée. L'accélération obtenue, notée  $g$ , est fonction de la vitesse angulaire de rotation et de la distance à l'axe de rotation. Elle est donnée par la formule suivante :

$$g = w^2 r = 1,119 \times 10^{-5} \times r \times n^2$$

- $w$  : vitesse angulaire (rad/s)
- $r$  : distance à l'axe de rotation
- $n$  : nombre de rotations par minute (rpm)

Lors d'une centrifugation, la vitesse de sédimentation d'une particule va être fonction de sa masse, de son volume et de la densité du solvant (ce qui détermine la poussée d'Archimède), de l'accélération à laquelle elle est soumise, mais également aux forces de frottement liées à son déplacement dans la solution, forces qui vont dépendre de la taille et de la forme de la particule. La vitesse de sédimentation fait donc intervenir de nombreuses variables.

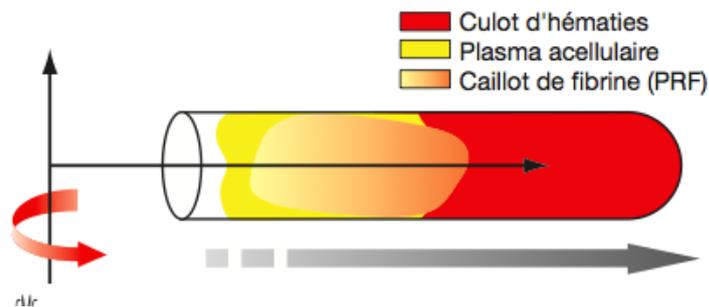


Fig.2. La centrifugation de sang total, immédiatement après le prélèvement, permet la constitution d'un caillot de fibrine structuré et résistant au coeur du plasma acellulaire et s'étendant dans les premières strates du culot d'hématies

Source \* : (30)

### 3.3. Élaboration du PRF (Fig.3) (1,30)

Le protocole est très simple, il a été mis en place par Choukroun et coll. en 2001 (16) : un prélèvement de sang total est réalisé dans des tubes de 10 ml sans anticoagulant qui sont immédiatement centrifugés à 3 000 tours/min (soit environ 400 g) durant 10 minutes. Une vitesse de centrifugation inférieure ne paraît pas présenter une séparation suffisante entre les globules rouges et le coagulum contenant les plaquettes, la fibrine et les leucocytes. Cette technique ne nécessite aucun ajout : ni anticoagulant, ni thrombine bovine (ou tout autre agent gélifiant), il ne s'agit que de sang centrifugé. Cette technique permet d'être en conformité avec les lois françaises en vigueur sur les dérivés de produits sanguins.

L'absence d'anticoagulant induit l'activation, en quelques minutes, d'une grande partie des plaquettes contenues dans le prélèvement au contact des parois du tube, et le déclenchement des cascades de réaction de la coagulation. Le fibrinogène est dans un premier temps concentré dans la partie haute du tube, avant que la thrombine circulante ne fasse son effet et ne le transforme en fibrine. On obtient ainsi un caillot de fibrine en plein cœur de la masse de plasma acellulaire, avec un maximum de plaquettes piégées au sein des mailles de fibrine. (22)

Pour obtenir le PRF, un aide-opérateur saisit un par un les tubes de la centrifugeuse et les présente ouverts au chirurgien qui, d'une main, extrait le concentré plaquettaire à l'aide de précelles stériles droites et fines et de l'autre, sépare le caillot de globules rouges du coagulum à l'aide d'une paire de ciseaux stériles. Les globules rouges sont éliminés dans un récupérateur de déchets et le PRF est placé dans un réceptacle stérile. Selon l'indication clinique, la préparation peut être transformée, en tout ou partie, en membrane.

Le chirurgien saisit les différents coaguli et les dépose sur une compresse stérile. Une seconde compresse stérile est positionnée délicatement sur la première, puis une légère pression est appliquée sur l'ensemble jusqu'à obtenir une membrane de 1mm d'épaisseur. Cette membrane se manipule facilement car elle se plaque sur le site chirurgical en présence de sang. Elle peut être également coupée en morceaux et mélangée à un greffon osseux.

### 1/ PRÉLÈVEMENT SANGUIN

Prélèvement réalisé en per-opératoire, effectué par un chirurgien dentiste formé (ou par une infirmière).

Prélèvement de sang total (sans additifs) : 10ml/tube (12 tubes max.).

**Matériel** : tube stérile sec.



### 2/ CENTRIFUGATION

(immédiatement après prélèvement)

Centrifugation du sang total : 3000 tours/min (soit environ 400/500g) pendant 10min.

Après centrifugation, obtention d'un caillot d'un PRF fractionné en 3 couches.

**Matériel** : centrifugeuse (Norme agréée CE)



### 3/ EXTRACTION

Prélèvement du caillot sanguin.

**Matériel** : pince droite/précelles stériles.

Séparation du caillot de fibrine (PRF) du caillot de fibrine.

**Matériel** : ciseaux/bistouri stérile.



### 4/ UTILISATION (Fig.1)

Utilisation immédiate (temps limite d'utilisation ?)

Sous différentes formes à partir du caillot de PRF :

- gel en l'état ou gel broyé/coupé
- membrane
- bouchon / « plug »

Fig.3. Schéma récapitulatif du protocole d'élaboration du PRF en cabinet dentaire.

### 3.4. Limites d'utilisation du PRF

#### 3.4.1. Volume d'utilisation

Il existe cependant une limite importante à l'utilisation systématique de PRF dans de nombreuses situations chirurgicales : les volumes de PRF que l'on peut produire sont nécessairement limités. Ce biomatériau est totalement autologue : issu du sang du patient, on ne peut en obtenir qu'une quantité modeste. Il est impossible d'utiliser une banque de PRF issus de donneurs : chaque PRF est profondément marqué par son organisme d'origine puisqu'on y trouve toutes les cellules immunitaires circulantes et une vaste gamme de molécules plastiques hautement antigéniques. Ainsi, la trop grande qualité intrinsèque de cette matrice de la fibrine naturelle la rend totalement spécifique à un individu et à un seul.

#### 3.4.2. Temps de latence entre prélèvement et centrifugation // erreurs de manipulation (30)

Le temps écoulé entre le prélèvement et le début de la centrifugation détermine la réussite de cette technique. En effet, sans anticoagulant, le sang prélevé commence à coaguler dès qu'il entre en contact avec le verre du tube. Si le temps de latence entre prélèvement et centrifugation est trop important, la fibrine polymérise de façon diffuse dans le tube. Nous n'obtenons alors un amas flasque et sans consistance de sang vaguement centrifugé.

## 4- Composition du PRF

### 4.1. Fractionnement du caillot sanguin

Le caillot sanguin obtenu est composé de deux parties principales observables à l'oeil nu. On distingue une portion de fibrine jaune, qui constitue le corps principal, et une portion rouge localisée au fond du caillot (**Fig.4**).

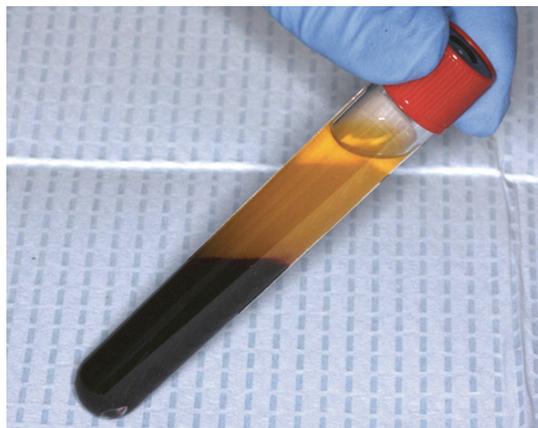


Fig.4. Photo représentant le fractionnement du caillot sanguin après centrifugation.

Source\* : Dr Maillet

## 4.2. Observation au microscope. (28,30)

Grâce à l'observation du caillot de PRF au microscope optique, on identifie les constituants de quatre portions différentes : (Fig.5)

**1/ Thrombus rouge (partie basse)** : hématies de formes normales et plaquettes piégées dans une matrice de fibrine immature, absence de plaquettes.

**2/ Caillot de fibrine PRF (partie du milieu)** : gel de fibrine vierge de structures cellulaires. Le gel de fibrine est imbibé de glycosaminoglycanes circulants (héparine, acide hyaluronique..). Leur aspect en histologie au bleu alcyan suit l'architecture fibrillaire de la fibrine, ce qui laisse présager que ces chaînons glycaniques sont incorporés au sein même des polymères de fibrine. Les glycosaminoglycanes ont une forte affinité pour les petits peptides circulants (tels que les cytokines plaquettaires) et présentent une grande capacité à guider les migrations cellulaires et l'ensemble des phénomènes de cicatrisation.

**3/ Platelet Poor Plasma PPP (partie haute)** : surnageant acellulaire, absence de plaquettes.

**4/ Buffy coat (couche intermédiaire localisée entre le thrombus rouge et le caillot de fibrine)** : sous forme d'une base avec des extensions de rainures blanchâtres correspondant à l'accumulation de plaquettes et de leucocytes piégés dans la matrice de fibrine mature.

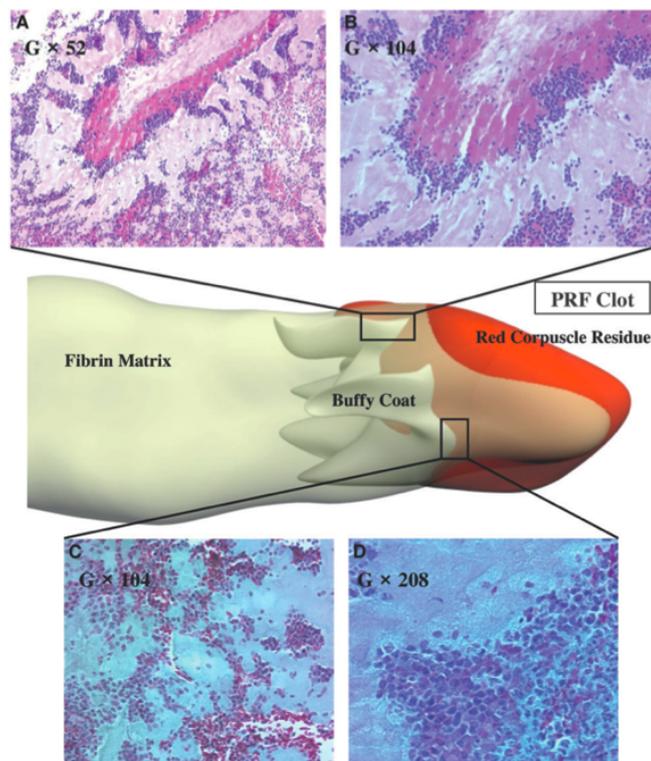


Fig.5. Coloration au trichrome de Masson, les plaquettes et leucocytes apparaissent en bleu foncé et les hématies en rouge.

Source\* : (28)

## 5- Constitution de la matrice du PRF

### 5.1. Fibrine

#### 5.1.1. Généralités (80)

La fibrine est une protéine filamenteuse issue du fibrinogène (protéine plasmatique synthétisée au niveau du foie). Cette molécule fibrillaire soluble circule dans le plasma sanguin à une concentration de 2 à 4,5 g/l. C'est une molécule de 46 nm de long dont la masse moléculaire est de 340 kDa. Elle est faite de six chaînes polypeptidiques identiques deux à deux : deux chaînes  $\alpha A$ , deux chaînes  $\beta B$  et deux chaînes  $\gamma$ . La molécule de fibrinogène est composée de 3 domaines, 2 domaines D et un domaine E. Les domaines D sont situés aux extrémités de la molécule et sont reliés au domaine E (situé au centre de la molécule). La modélisation de la molécule de fibrinogène est représentée dans le schéma ci-dessous :

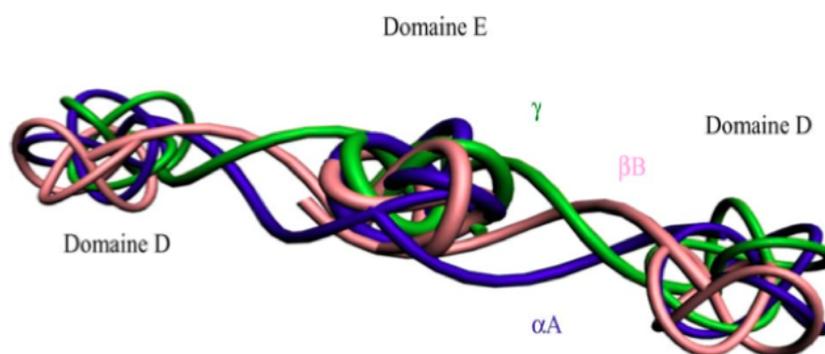


Fig.6. Modélisation d'une molécule de fibrinogène

Source\* : (21)

Le fibrinogène est présent en quantité importante dans le plasma et les granules  $\alpha$  des plaquettes. Il joue un rôle déterminant dans l'agrégation des plaquettes entre elles au cours de l'hémostase. Lors de sa transformation il permet de consolider l'amas plaquettaire dans un premier temps (en jouant le rôle d'une véritable colle), puis de former un mur de protection le long d'une brèche vasculaire au cours de la coagulation. En fait, le fibrinogène est le substrat final de toutes les réactions de coagulation : protéine soluble, il est transformé en fibrine insoluble par la thrombine. Le gel ainsi formé constitue la première matrice cicatricielle du site lésé.

#### 5.1.2. Rappel sur la physiologie de la fibrinogenèse lors de l'hémostase (Fig.7) (91)

L'hémostase se résume en la réparation d'une brèche vasculaire à l'aide d'un lit de fibrine, matrice initiale de tout processus de cicatrisation. La coagulation plasmatique est donc une succession des réactions d'activation des douze facteurs de coagulation entre eux qui aboutissent à la formation de la thrombine. Cette dernière permet la cascade enzymatique amenant à un réseau de fibrine qui enserre l'amas de plaquettes fixées sur une brèche vasculaire.

Deux voies d'activation de l'hémostase sont classiquement décrites : la voie exogène et la voie endogène qui se rejoignent au niveau de l'activation du facteur X. Dans les deux cas, la voie finale commune correspond à l'activation du facteur X. Ce facteur, une fois activé, s'intègre dans un complexe appelé prothrombinase qui comprend également le facteur V activé, des phospholipides de la surface cellulaire et du calcium. Ce complexe protéolyse la prothrombine en thrombine. Et la thrombine clive alors le fibrinogène soluble en monomère de fibrine permettant l'initiation de la polymérisation du gel de fibrine.

La fibrinolyse est la dernière étape de la coagulation, elle se produit lorsqu'une résorption graduelle du mur de fibrine permet un retour du site lésé à une normalité physiologique. Cette destruction du maillage de fibrine est régulée par l'avancée des travaux cellulaires : le remodelage et la cicatrisation.

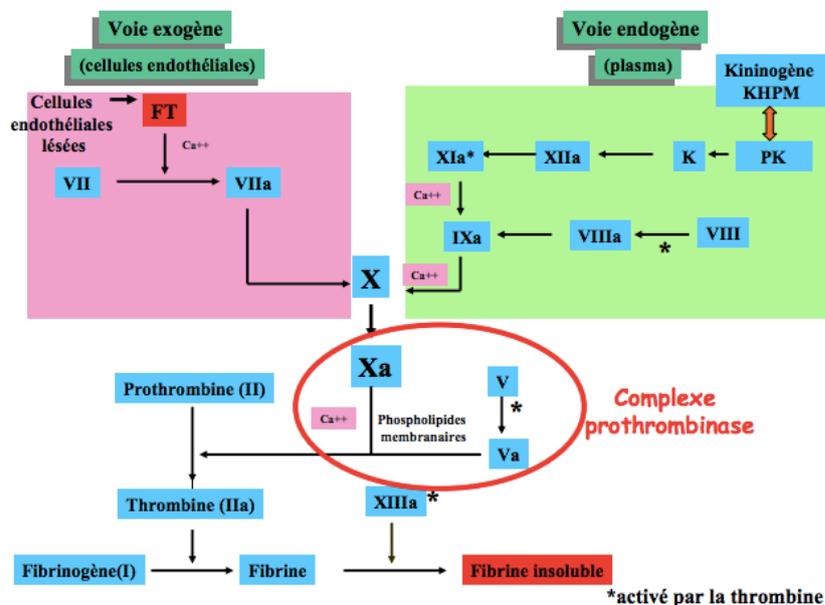


Fig.7. Schéma récapitulatif de la fibrinoformation in vivo

Source\* : Association pour le Développement de l'Hématologie et de la Transfusion

### 5.1.3. Fibrinoformation in vitro lors de la réalisation du PRF (80,91)

Lors de l'élaboration du PRF, les divers mécanismes biochimiques sont amplifiés de manière artificielle. Ils reproduisent les dernières étapes de la cascade enzymatique de la coagulation (De Revel et Doghimi, 2003). Le contact entre les surfaces du tube (constituées de silice) et le sang permet d'amorcer la coagulation au moyen des facteurs contact. En effet, le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM), le facteur XIIa et la prékallicroïne forment un complexe "facteurs contact" qui activent le facteur IXa qui, à son tour lance la voie intrinsèque de la coagulation par la production de thrombine.

Sous l'action de la thrombine, le fibrinogène est transformé en fibrine, molécule insoluble, par clivages des chaînes  $\alpha A$  du fibrinogène. La polymérisation de la fibrine s'opère naturellement et lentement au cours de la centrifugation. Les concentrations de thrombine agissant sur le fibrinogène du prélèvement sont quasiment physiologiques puisqu'il n'y a aucun rajout de thrombine bovine.

Cette polymérisation quasi-physiologique permet une organisation tridimensionnelle du réseau de fibrine particulière. En effet, les concentrations en thrombine ont une influence sur l'architecture biochimique du réseau de fibrine.

A forte concentration en thrombine, l'architecture obtenue est sous forme de jonction condensée tétramoléculaire ou bilatérale. Cela aboutit à la constitution d'un réseau rigide, épais, peu propice à la migration cellulaire et la capture des cytokines.

A de faibles concentrations en thrombine, comme dans le cas du PRF, on obtient une architecture organisée en jonction branchée trimoléculaire ou équilatérale. Ces jonctions branchées permettent l'établissement d'un réseau de fibrine en forme d'un filet à fine maille favorable à la migration cellulaire et à la capture des cytokines. Cette organisation donnera une élasticité au gel de fibrine, solide mais souple et élastique. Dans les travaux de Dohan de 2004, les différences de dosages en cytokine constatées entre un sang activé et l'exsudat PRF rappellent encore une fois l'importance de la capture des cytokines dans la matrice de fibrine PRF. Même une compression du PRF au moyen de compresse stérile ne permet pas de chasser les cytokines piégées dans les mailles de fibrine.

Le mode de polymérisation lent confère à notre membrane de PRF une architecture physiologique propice au soutien de la cicatrisation.

## 5.2. Les plaquettes (30)

Les plaquettes sont formées dans la moelle osseuse à partir des mégacaryocytes (par un mécanisme de fragmentation). Ce sont des structures discoïdes et anuclées. Leur durée de vie est de 8 à 10 jours.

### 5.2.1. Composition des plaquettes

A l'intérieur de leur cytoplasme se trouvent de nombreux granules dont le contenu sera sécrété au moment de l'activation :

- Les granules  $\alpha$  contiennent de nombreuses protéines spécifiques de la plaquette (facteur 4 plaquettaire,  $\beta$ -thromboglobuline) ou non spécifique (fibronectine, thrombospondine, fibrinogène et autres facteurs de coagulation, facteur Willebrand, facteurs de croissance, inhibiteurs de la fibrinolyse, immunoglobulines).
- Les granules denses contiennent de l'ADP, du calcium et de la sérotonine.

À noter également que la membrane plaquettaire est formée d'une bicouche de phospholipides dans laquelle sont insérés des récepteurs pour un certain nombre de molécules (ADP, collagène, thrombine...).

### 5.2.2. Activation des plaquettes

Leur activation est fondamentale pour le déclenchement et la réalisation de l'hémostase, tant par leur agrégation face au site lésé que par leurs interactions avec les mécanismes de constitution du caillot de fibrine. Cependant, leur dégranulation implique également le relargage de cytokines capables de stimuler la colonisation et la prolifération cellulaire au sein du lit de fibrine, tout en guidant la mise en oeuvre des premières étapes de la cicatrisation.

### 5.2.3. Localisation des plaquettes au sein du PRF (69)

Les plaquettes sont piégées en quasi totalité au sein des mailles de fibrine. Lucarelli et coll. dans une étude de 2010, ne retrouvent plus que 2,6 plaquettes par mm<sup>3</sup> dans le PPP au lieu d'un dosage normal de 299 plaquettes par mm<sup>3</sup>.

## 5.3. Cytokines

### 5.3.1. Généralités sur les cytokines (30)

Les cytokines sont des protéines (souvent glycosylées), elles regroupent un domaine très vaste car ce sont des médiateurs de la communication intercellulaire. Elles sont synthétisées par les cellules du système immunitaire. Leur mode d'action principal est autocrine (action sur la cellule même qui les a synthétisées), mais aussi paracrine (action qui s'exerce sur les tissus voisins, à proximité) et plus rarement endocrine (sécrétion directement dans la circulation sanguine et action sur des organes/cellules à distance).

Au sein du PRF, on distingue deux grandes familles de cytokines selon leurs origines et actions.

### 5.3.2. Les cytokines plaquettaires (30)

#### 5.3.2.1. Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 (10)

Le TGF- $\beta$ 1 contrôle la prolifération, la différenciation cellulaire, et d'autres fonctions dans la plupart des cellules. Bien que ces mécanismes de régulation soient particulièrement complexes, le TGF-  $\beta$ 1 peut être considéré comme un modérateur de l'inflammation, par sa capacité à induire une cicatrisation fibreuse, c'est donc un agent fibrosant. Il permet la synthèse massive de molécules matricielles telles que le collagène I et la fibronectine, que ce soit par les ostéoblastes ou les fibroblastes.

#### 5.3.2.2. Platelet Derived Growth Factor (93,129)

Les PDGF sont des régulateurs essentiels de la migration, de la prolifération et de la survie des cellules de la lignée mésenchymateuse. Les PDGF jouent un rôle critique dans les mécanismes de cicatrisation physiologique.

#### 5.3.2.3. Insulin-like Growth Factor (127,131)

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

#### 5.3.2.4. Epithelial Growth factor

C'est un facteur de croissance et de différenciation pour les cellules de lignée ectodermique, ce qui lui permet de stimuler la cicatrisation épidermique et l'angiogenèse.

#### 5.3.2.5. Fibroblast Growth factor

Le FGF participe à l'angiogenèse principalement par la stimulation de la prolifération des cellules endothéliales. Ces facteurs sont généralement sécrétés par des fibroblastes. Il favorise également la migration des macrophages et des fibroblastes de la zone lésée, et stimule la migration des cellules épithéliales pour couvrir les altérations épidermiques.

### 5.3.3. Les cytokines leucocytaires (30)

#### 5.3.3.1. Les cytokines de l'inflammation

Le nombre de médiateurs impliqués dans les poussées inflammatoires est très important. Nous sommes donc spécifiquement intéressés à trois des principales cytokines associées à l'inflammation : l'IL1- $\beta$ , le TNF $\alpha$  et l'IL6. Au cours d'un phénomène inflammatoire les pics de sécrétion de ces trois cytokines sont synchronisés dans l'espace et le temps. En fait, ces trois molécules constituent à elles seules un chaînon clé de l'inflammation.

##### 5.3.3.1.1. Interleukine-1 $\beta$

L'IL-1 est produite par les macrophages activés, les neutrophiles, les cellules endothéliales, les fibroblastes, les kératinocytes, les cellules de Langerhans... C'est l'un des médiateurs clés du contrôle de l'inflammation. L'interleukine1 existe sous deux formes : IL1- $\alpha$  et IL1- $\beta$ .

L'IL1- $\beta$  demeure la forme prédominante assurant les activités extracellulaires. Sa principale activité est la stimulation des lymphocytes T helper mais également la production des protéines de l'inflammation par les hépatocytes notamment le fibrinogène. Il favorise la résorption osseuse en activant les ostéoclastes et induit la prolifération de nombreuses cellules fibreuses (fibroblastes, kératinocytes, cellules mésangiales, fibres musculaires lisses).

##### 5.3.3.1.2. Tumor necrosis factor

Le TNF existe également sous deux formes : le TNF- $\alpha$  et le TNF- $\beta$ . Le TNF est produit par de nombreuses cellules : macrophages, monocytes, lymphocytes T et B, polynucléaires neutrophiles. Il intervient de façon prépondérante dans l'inflammation et agit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire spécifique dont il existe deux formes : TNF-R1 et TNF-R2. La présence d'une forme soluble du TNF-R constitue un système de régulation important, la synthèse étant sous le contrôle du TNF lui-même.

Les actions du TNF dans les mécanismes de l'immunité et de l'inflammation s'exercent sur de nombreux types cellulaires et sont diverses. Sa production est sous-régulée par l'IL-6 et le TGF- $\beta$ . Le TNF- $\alpha$  active les monocytes et stimule le pouvoir de remodelage des fibroblastes. De plus, il augmente la phagocytose et la cytotoxicité des neutrophiles, et module l'expression de médiateurs clés tels que l'IL-1 et l'IL-6.

##### 5.3.3.1.3. Interleukine 6 (118)

L'IL-6 est une cytokine inflammatoire associée au circuit de l'IL-1 $\beta$  et du TNF- $\alpha$ . L'IL6 est produite par la plupart des cellules (monocytes, fibroblastes, ostéoblastes). L'IL-6 est un facteur de différenciation des lymphocytes B in vivo comme in vitro et un activateur des lymphocytes T. L'IL-6 est capable d'induire la maturation finale des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines. Enfin, il faut noter que l'IL-6 et l'IL-3 agissent de façon synergique in vitro pour promouvoir la prolifération de cellules souches hématopoïétiques. L'IL-6 constitue donc avant tout une voie d'amplification majeure des signaux transmis aux cellules de l'immunité. Ainsi, IL-6 favorise le déroulement des cascades de réaction qui mènent à l'inflammation (production de fibrinogène), avec tous les phénomènes de destruction ou de remodelage qui s'y associent.

### 5.3.3.2. Les cytokines de cicatrisation (30)

Les cytokines de cicatrisation peuvent être classées en deux familles principales suivant leurs effets :

- soit elles engendrent une inhibition des voies inflammatoires, c'est le cas de l'IL-4.
- soit elles favorisent la mise en place des structures initiales fondamentales pour le développement d'une cicatrisation saine et coordonnée, c'est le cas du VEGF.

#### 5.3.3.2.1. Interleukine 4 (45,118)

L'IL-4 est la principale cytokine de rétrocontrôle de l'inflammation. Elle est produite principalement par les cellules T activées (TH2, CD4+) qui sécrètent aussi l'IL-6. Au cours des phénomènes inflammatoires, sa fonction principale semble être de favoriser la cicatrisation en modérant l'inflammation et son cortège de destructions. Par exemple, elle augmente la synthèse de collagène fibrillaire par le fibroblaste et supprime les voies de transduction des signaux médiés par IL-1 $\beta$ . Ce rôle de modérateur de l'inflammation est donc très prononcé.

#### 5.3.3.2.2. Vascular Endothelial Growth Factor

Le VEGF est le plus puissant et le plus ubiquitaire des facteurs de croissance vasculaires connus. La simple présence de cette cytokine suffit à déclencher l'angiogenèse. Il joue un rôle directeur dans le contrôle du comportement des cellules endothéliales, qu'il s'agisse de prolifération, de migration, de spécialisation ou tout simplement de survie.

### 5.3.4. Tableau récapitulatif : action des cytokines // Source\* : (30)

<b>Cytokines plaquettaires :</b>		
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	✓	synthèse massive de collagène de type I et de fibronectine
	✓	agent fibrosant
	✓	contrôle de la prolifération et différenciation cellulaire
<b>PDGF</b>	✓	régulateur de la migration, de la prolifération et de la survie des cellules de la lignée mésenchymateuse
	✓	rôle dans la cicatrisation physiologique
<b>IGF</b>	✓	régulateur positif de la prolifération et différenciation cellulaire
	✓	multiplication cellulaire des médiateurs de l'apoptose
<b>EGF</b>	✓	stimulation et différenciation cellulaire des lignées ectodermiques
<b>FGF</b>	✓	activation de la migration et multiplication des cellules cibles
<b>Cytokines leucocytaires :</b>		
➤ <i>Cytokines de l'inflammation</i>		
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	✓	médiateur clé du contrôle de l'inflammation
	✓	stimulation des lymphocytes T-Helper
	✓	prolifération des cellules fibreuses
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	✓	activation des monocytes
	✓	stimulation des capacités de remodelage des fibroblastes
	✓	augmentation de la phagocytose et cytotoxicité des neutrophiles
	✓	modulateur de l'expression de IL-1 et IL-6
<b>IL-6</b>	✓	facteur de différenciation des lymphocytes-B
	✓	activation des lymphocytes-T
	✓	support de la cascade de l'inflammation
➤ <i>Cytokines de cicatrisation</i>		
<b>IL-4</b>	✓	rétrocontrôle de l'inflammation (rôle de modérateur)
	✓	augmentation de la synthèse de collagène fibrillaire par les fibroblastes
<b>VEGF</b>	✓	déclencheur de l'angiogenèse

Tab.2. Tableau récapitulatif de l'action des cytokines.

### 5.3.5. Dosage des cytokines dans le gel de PRF (22)

Il est intéressant de rechercher la présence et les dosages de ces cytokines au sein du caillot PRF afin d'expliquer le pouvoir de stimulation de l'immunité et de contrôle des destructions inflammatoires qui est cliniquement établi.

Pour cela, Dohan et coll. (2006) étudie par dosage ELISA, le profil de sécrétion de ces cytokines par les leucocytes au cours de la réalisation de la matrice PRF. Les résultats publiés semblent mettre en évidence une sécrétion accrue de toutes les interleukines testées (IL1B, IL6, TNF- $\alpha$ , IL4, VEGF), qu'elles soient inflammatoires ou cicatricielles. Leur origine ne peut être que leucocytaire, ce qui signifierait que le mode d'activation lente du sang suffirait à induire une dégranulation accrue des populations de leucocytes. En effet, les comparaisons avec des sangs totaux non activés (plasma) ou activés (sérum) indiquent très clairement qu'un phénomène d'activation se produit au cours de la centrifugation de production de PRF.

Les cytokines plaquettaires restent majoritairement piégées au sein du PRF, ce qui implique nécessairement une incorporation intime de ces molécules au sein même des polymères de fibrine.

## 5.4. Architecture d'une membrane de PRF

### 5.4.1. Architecture du PRF (69)

Lucarelli et coll. (2010) étudient la répartition des fibres de fibrine après compression des membranes sur une plaque de verre. La partie inférieure et supérieure de la membrane sont analysées par immunofluorescence grâce à des anticorps anti-fibrinogène et en microscopie électronique à balayage. Les auteurs retrouvent deux populations de fibres. La première population présente une taille proche des fibres natives avec un diamètre moyen de  $95,7 \pm 29,5$  nm. La deuxième, possède un diamètre moyen de  $305,3 \pm 95,9$  nm et se compose principalement de faisceaux de fibres pressées entre elles, plus courtes et emballées longitudinalement. Sur la face inférieure de la membrane, la formation de gros câbles parallèles fusionnés en faisceaux est plus prononcée, que sur la face supérieure. Les auteurs y observent des fibres fortement pressées contre la surface en verre, formant des agrégats denses, sans pores.

### 5.4.2. Relation entre l'architecture et l'activité du PRF : influence du mode de polymérisation (43,80)

Le PRF est issu d'une polymérisation naturelle et progressive au cours de la centrifugation. Le réseau de fibrine ainsi formé présente une organisation tridimensionnelle particulièrement homogène, plus encore que celle des caillots de fibrine obtenus in vivo. De plus, un mode de polymérisation progressif implique une incorporation accrue des cytokines circulantes au sein des mailles de polymérisation (cytokines intrinsèques).

Une telle configuration implique une durée de vie accrue pour ces cytokines, puisqu'elles ne sont libérées et utilisées qu'au moment du remodelage de la matrice cicatricielle initiale, lors de la dénudation du brin de fibrine (effet à plus long terme). Cela implique également un effet stimulant pour la cicatrisation puisque ces facteurs de croissance n'atteindront leur cible qu'au moment où les cellules seront exactement sur le site de cicatrisation. Les cytokines se maintiennent et sont donc disponibles in situ au moment opportun, lorsque les cellules entament la réduction des matrices cicatricielles du site lésé, c'est-à-dire lorsqu'elles doivent être stimulées pour préparer la reconstruction du site.

L'ensemble de ces paramètres comparatifs permet de considérer le PRF comme un biomatériau de potentialisation de la cicatrisation, et non comme une « simple » colle biologique à base de fibrine. Gürbüz et coll. en 2010, confirment cette organisation et retrouvent eux aussi quelques agrégats plaquettaires au sein de ce maillage dense. **(43)**

#### 5.4.3. Influence du contenant sur l'architecture du PRF

Selon Dohan et coll., la nature du contenant (verre ou plastique) n'affecte pas significativement l'architecture ni la qualité du PRF. **(28)**

En revanche, le prélèvement semble pollué, en effet, Gürbüz et coll, en 2010, retrouvent des particules de silice au contact des plaquettes. Cet élément est à prendre en compte notamment à l'égard de la toxicité éventuelle des membranes. **(43)**

En 2014, Tunalı et coll. se sont penchés sur l'intérêt de l'utilisation de tube en titane pour l'élaboration de T-PRF (Titanium-Prepared PRF). Même si les structures histologiques ne sont pas significativement différentes, à l'observation microscopique, le T-PRF semble contenir un maillage de fibrine plus dense et mieux organisés. Le coût des tubes de titane représente cependant un problème majeur. **(120)**

#### 5.5. Propriétés mécaniques des membranes de PRF

Les tests mécaniques ont montrés que le PRF a des propriétés mécaniques renforcées, en comparaison avec tous les autres gels plaquettaires décrits dans la littérature, son module d'élasticité est de  $937,3 \pm 314,6$  kPa, l'élongation jusqu'à rupture de  $146,3 \pm 33,8$  % (en % de la longueur initiale), et la contrainte jusqu'à rupture est de  $1476 \pm 526,3$  kPa. Les propriétés mécaniques ont été démontrées sur des échantillons issus de 5 donneurs, qui ont été réfrigérés dans des solutions salines pendant 18 jours, ils n'ont pas montré de différence significative jusqu'à 5 jours de conservation. Les auteurs indiquent qu'une membrane de PRF est 600 fois plus rigide que le caillot de fibrine obtenu à pression ambiante et de façon naturelle.

Selon Lucarelli et coll. (2010), les propriétés mécaniques du PRF lui confèrent trois atouts mécaniques majeurs. D'une part, un module d'élasticité du PRF augmenté qui lui donne une souplesse lui permettant de s'adapter à divers sites chirurgicaux. D'autre part, une résistance à la traction accrue lui permet d'être facilement suturée. Enfin, une résistance à l'élongation jusqu'à rupture proposant une mise en tension de la membrane sans risque de déchirure. Ces caractéristiques laissent envisager des applications cliniques en particulier dans les techniques de régénération osseuse guidée. **(69)**

### 6- Vers une standardisation de la préparation du PRF

Il est tout de même difficile de contrôler précisément les biomatériaux dérivés du sang humain tel que le PRF. En effet, plusieurs variables au cours du protocole (qualité du sang du donneur, compression du caillot, région du PRF utilisée...) peuvent influencer sur le produit final obtenu. Par exemple, des études de Su et Burnouf supposent que la méthode de compression altère la qualité et le nombre des plaquettes. C'est pourquoi, certains auteurs cherchent à normaliser plus précisément encore le protocole de préparation du PRF. **(111)**

Kobayashi et coll. en 2012, ont développé un nouveau dispositif de compression des membranes de PRF. Ce système, le *PRF compressor*®, est composé de deux cuillères superposées qui permettent une compression renouvelable à l'identique. Il serait ainsi possible d'obtenir une qualité similaire à chaque préparation de membrane de PRF. De plus, cette technique préserverait plus de facteurs de croissance et plus de plaquettes même si cela n'est pas encore significativement démontré. **(63)**

Dohan, en 2010, démontre que l'utilisation de la *PRF box*®, élaborée par Choukroun permet l'obtention de membrane optimale avec un relargage de facteurs de croissance plus important en quantité, en qualité et en durée. Elle se présente sous la forme d'une boîte métallique qui peut collecter et transformer 16 caillots de PRF en membrane dans des conditions stériles en une seule fois. Elle peut les conserver dans un milieu propre et humide avant leur utilisation. Cette boîte contient également des petits puits de compression et des pistons pour compresser les caillots de PRF en cylindre de PRF dense (autrement appelé « plugs » de PRF) facile à utiliser pour remplir les alvéoles vides. L'exsudat qui est collecté peut même être mélangé à un biomatériau osseux pour les greffes. **(23)**

## II- EFFETS BIOLOGIQUES DU PRF

On peut résumer les effets du PRF en trois phénomènes clés de la cicatrisation et de la maturation environnants :

- Angiogenèse
- Immunité
- Recouvrement des plaies

### 1- Angiogenèse (30,32,35,95)

L'angiogenèse est un processus physiologique de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation), à partir de vaisseaux préexistants. Ce processus intervient notamment dans la cicatrisation. L'angiogenèse, pour permettre la régénération tissulaire, implique une prolifération cellulaire, qui est provoquée par des facteurs de croissance et est extrêmement dépendante de l'intégrité de la matrice extracellulaire (qui va permettre de guider les cellules endothéliales).

Concernant la matrice de fibrine, il a été montré qu'elle est capable d'induire directement l'angiogenèse (Dohan et coll.). Cette propriété capitale peut s'expliquer par la structure tridimensionnelle du réseau de fibrine, mais également par l'action conjuguée des cytokines qu'il enserme dans ses mailles. Les principaux facteurs de croissance présents dans le PRF qui sont impliqués dans l'angiogenèse sont le VEGF, le FGF, l'angiopoïétine et le PDGF. Le FGF et le PDGF peuvent se lier à la fibrine avec une assez haute affinité. La liaison de nombreux facteurs de croissance différents à la matrice de fibrine pourrait expliquer cette induction directe de l'angiogenèse.

De plus, il est important de rappeler que l'expression de l'intégrine  $\alpha\beta 3$  par les cellules endothéliales est une étape importante de l'angiogenèse. La matrice de fibrine elle-même régule une part de l'expression de cette intégrine.

Enfin, le PRF permet, grâce à sa polymérisation lente et naturelle, la formation d'un gel souple et élastique qui va permettre une croissance des capillaires beaucoup plus importante.

## **2- Immunité (30,51,58,66,68)**

Le caillot de fibrine peut tenir lieu de véritable noeud immunitaire. Cela s'explique par trois propriétés clés du PRF. L'architecture des mailles de fibrines encourage et facilite la migration et l'accès des cellules immunitaires (macrophages, neutrophiles...) au site lésé. Cela est également très vite accentué par la néovascularisation. De même, la forte teneur en cytokines de l'immunité (pro- ou anti-inflammatoires) lui confère un pouvoir chimiotactique et donc des capacités de défense face aux infections.

Dès l'application de la membrane de PRF, l'expression des récepteurs CD11 et CD18 à la surface des polynucléaires neutrophiles et leur migration sont stimulés par les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène. Ces récepteurs vont permettre l'adhérence des neutrophiles à l'endothélium et leur transmigration. La libération de cytokines par le PRF va pouvoir moduler la phagocytose et les processus de dégradations enzymatiques de cette première ligne de défense (Choukroun et coll. 2006).

Les monocytes arrivent plus tard que les neutrophiles. Il a été montré que la colonisation de la plaie par les macrophages est contrôlée par la fibronectine, par les propriétés physicochimiques de la matrice tridimensionnelle de fibrine et par les agents chémoattractants qu'elle enferme dans ses mailles.

Enfin, il est très intéressant de constater la présence de cytokines de rétrocontrôle de l'inflammation, en particulier l'IL-4. Tout cela, permet à la membrane de PRF de véritablement synchroniser une immunité et une cicatrisation du site lésé.

La présence de ces facteurs de croissance pourrait expliquer la réduction des infections post-opératoires, de plus les monocytes et polynucléaires neutrophiles piégés dans les mailles du PRF contiennent des granules contribuant à l'effet antibactérien. Ainsi, le PRF présente des capacités antibactériennes importantes, notamment sur les staphylocoques (Idelevich et coll. 2011).

## **3- Recouvrement des plaies**

Le PRF en tant que matrice vierge à conquérir, provoque un appel à confluence, pour les cellules adjacentes. Quel que soit le modèle de culture organotypique, les cellules cherchent toujours à occuper l'espace libre, quitte à se différencier si le milieu dans lequel elles évoluent le nécessite pour leur survie et leur expansion.

Cela explique l'importance d'une matrice organisée, facilement colonisable et modelable, pour potentialiser une cicatrisation, qu'elle soit muqueuse ou osseuse.

### **3.1. Tissus mous (30,42)**

Le PRF guide la cicatrisation des plaies en intervenant au niveau de grands types cellulaires : cellules épithéliales, cellules conjonctives et particulièrement les fibroblastes. D'une part, la matrice de PRF (=> matrice transitoire) va être capable de guider la migration des cellules épithéliales à sa surface et ainsi permettre une "digestion" d'elle même.

D'autre part, elle stimule la prolifération et la migration des fibroblastes au sein de la lésion. En effet, la fibrine, la fibronectine, le PDGF et le TGF-B (présents en grande quantité dans le PRF) sont autant d'agents essentiels pour la modulation du recrutement, de l'activation et de la migration des fibroblastes. Après migration et digestion de la fibrine, les fibroblastes s'orientent vers une synthèse collagénique et autres protéines de la MEC (Matrice Extra-Cellulaire) permettant ainsi de former un néo tissu conjonctif cicatriciel.

Parallèlement, le réseau endothélial va se reconstituer afin d'irriguer le site d'un flux vasculaire chargé en plasmine qui finit de dégrader les restes du caillot de fibrine. Ces mécanismes expliquent l'accélération de la cicatrisation observée sur les tissus mous restaurés (Dohan et coll. 2004).

### 3.2. Tissu osseux (30,44,110)

Pour les sites intra-osseux, les phénomènes sont différents. Si la matrice de fibrine permet la colonisation du site par les ostéoblastes du greffon et les cellules endothéliales des rameaux vasculaires adjacents, elle induit également une réponse ostéogénique très cohérente.

La fibrine peut diriger la conversion des cellules souches mésenchymateuses en cellules de phénotype ostéogénique puissant que ce soit in vitro ou in vivo. (44)

Les interactions directes entre la fibrine et les cellules osseuses au cours des phénomènes de cicatrisation sont peu documentées. En revanche, il existe de nombreuses études chez l'animal évaluant l'effet de la fibrine sur la cicatrisation osseuse. Les résultats s'avèrent contradictoires, la cicatrisation osseuse étant soit améliorée soit inchangée. Ces divergences seraient liées aux différences entre les modèles utilisés : le type d'animal, de défaut osseux et de gel de fibrine.

En ajoutant du PRF au caillot naturel, on accélère un phénomène strictement physiologique grâce à une matrice de fibrine mieux organisée, capable de diriger de manière plus efficace la captation des cellules souches et la cicatrisation matricielle. Pour une cicatrisation physiologique complète d'une alvéole de 6 à 12 mois, le PRF permet une cicatrisation complète en 3 mois. On doit en grande partie cette accélération à un simple phénomène de guidage tissulaire et de contrôle cicatriciel exercé par une membrane PRF nécessairement plus structurée que le thrombus hémostatique naturel, qui permet une captation des cellules souches circulantes.

En effet, de telles cicatrisations nécessitent l'accumulation de cellules souches médullaires et circulantes sur site lésé et leur conversion vers un phénotype ostéoblastique.

## 4- Résumé de l'action du PRF sur la cicatrisation

Le PRF n'est pas qu'un simple pansement de fibrine. En effet, il possède les trois propriétés nécessaires à une cicatrisation optimale. En piégeant la majeure partie des constituants moléculaires et cellulaires favorables à la cicatrisation et à l'immunité présents dans un prélèvement sanguin, le PRF peut être considéré comme un concentré de cicatrisation totalement physiologique, sans ajout ni manipulation.

A cela se rajoute l'effet stimulant d'un maillage de fibrine sur la colonisation d'un site lésé par les cellules immunitaires. Ce qui est d'autant plus important au niveau des plaies ouvertes soumises aux agressions bactériennes extérieures ou au sein d'un site déjà infecté dont on aimerait faciliter la cicatrisation en contrôlant les phénomènes inflammatoires souvent violents qui s'y déroulent.

Les intérêts d'une telle membrane sont donc évidents : protéger les plaies ouvertes et accélérer leur fermeture.

# PARTIE II : APPLICATIONS DU PRF EN ODONTOLOGIE

## I- INDICATIONS DU PRF EN CHIRURGIE ORALE

### 1- Comblement post-extractionnel des alvéoles

Après l'extraction d'une dent, la cicatrisation implique des processus de résorption et de remodelage osseux de la crête alvéolaire qui modifient et mettent en péril la préservation de la densité et du volume osseux alvéolaire (changements marqués sur la hauteur et la largeur de la crête osseuse). En effet, certains auteurs ont décrit une réduction supérieure ou égale à 50% de la largeur de la crête alvéolaire résiduelle au cours des 6 premiers mois de cicatrisation. (6)

Le but est donc de gérer les conséquences des extractions dentaires en minimisant les risques de déficit osseux afin de prévoir une reconstruction fonctionnelle en zone esthétique ou non (pose d'un implant ou mise en place d'une prothèse fixe ou amovible).

Pour palier à ces modifications de remodelage osseux, de nombreuses techniques ont été proposées, notamment le comblement de l'alvéole à l'aide d'un substitut osseux naturel ou synthétique.

Le PRF peut s'avérer être un outil efficace dans la préservation du volume osseux et dans la maturation des tissus mous suite à une extraction.

Une étude de cohorte prospective réalisée en 2014 par Barone et coll. (6) évalue l'efficacité du PRF (associé à une xéno greffe et une membrane de collagène) dans le traitement des déficiences osseuses après extraction dentaire en zone esthétique. L'étude est basée sur 33 patients et la période de suivi est de 5 mois. Les paramètres mesurés dans cette étude concernent la hauteur de la gencive kératinisée et le niveau des tissus mous (mesuré par la ligne passant par le collet des dents). Les résultats cliniques sont décrits dans le **Tab. 3**.

<p><b>1° Hauteur de la gencive kératinisée</b> : augmentation de 2.3mm en 5 mois.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Mesures pré-opératoires : <math>2.5 \pm 0.6</math>mm</li><li>➤ Mesures à 5 mois : <math>4.84 \pm 0.5</math> mm</li><li>➤ mesures à un an : <math>3.2 \pm 0.6</math> mm</li></ul>
<p><b>2° Niveau des tissus mous</b> : amélioration significative correspondant à un gain de 2mm durant les 5 premiers mois.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Mesures pré-opératoires : <math>-0.7 \pm 0.8</math> mm</li><li>➤ Mesures à 5 mois : <math>1.8 \pm 0.5</math> mm</li><li>➤ Mesures à un an : <math>0.15 \pm 0.5</math> mm</li></ul>

Tab.3. Tableau représentant les résultats cliniques de l'étude de Barone et coll.

Source\* : (6)

A un an, seulement 2 sites (sur les 33 patients) présentent une récession de 1mm.

La mise en place de PRF (associé à une xéno greffe et une membrane de collagène) semble être une procédure appropriée à la préservation et à la maturation des tissus mous après une extraction dentaire selon Barone et coll. (6)

Dans une étude comparative réalisée en 2012, Singh et coll. évaluent l'efficacité du PRF dans la cicatrisation alvéolaire post-extractionnelle en comparant 2 sites chez un même patient (un site test : l'alvéole est comblée à l'aide de PRF versus un site contrôle : la cavité alvéolaire est laissée vide). Chaque patient subit de ce fait une extraction bilatérale des 3èmes molaires. La période d'observation est de 3 mois et l'étude est basée sur 20 patients.

Les résultats portent un intérêt sur des paramètres tels que la douleur post-opératoire et la cicatrisation tissulaire (tissus mous et osseux).

Au cours de l'étude, les auteurs constatent que la néoformation de l'os trabéculaire débute de manière plus précoce dans le site test par rapport au site contrôle. La densité osseuse est évaluée radiographiquement et à 12 semaines, les auteurs montrent que la néoformation osseuse est nettement plus dense au niveau des sites tests comparés aux sites contrôles. De plus, ils observent une différence significative chez les 20 patients entre les deux sites d'études concernant l'index de cicatrisation des tissus mous et ce, en faveur du site traité avec le PRF. Enfin, il semblerait que la douleur post-opératoire soit moins importante au niveau des sites tests. **(105)**

En 2011, J-H Zhao et coll. étudient, au microscope optique, les caractéristiques histologiques d'une cavité alvéolaire comblée à l'aide de PRF comme seul matériau de greffe (chez un patient ayant subi une extraction dentaire). Les observations à fort grossissement mettent en évidence un tissu fibreux, des vaisseaux sanguins néoformés, ainsi que des ostéocytes et ostéoblastes. Le prélèvement osseux ne présente aucun infiltrat inflammatoire. **(130)**

Le PRF permettrait donc d'obtenir une cicatrisation tissulaire plus rapide après l'extraction d'une dent. Il semblerait également apporter une meilleure maturation des tissus mous. Il réduirait de plus les douleurs et l'œdème post-opératoires. **(105,119)**

Enfin, il préviendrait les complications post-extractionnelles telles que les alvéolites sèches, purulentes ou d'autres phénomènes infectieux. **(17)**

## **2- Prévention des alvéolites**

Une alvéolite correspond à une complication douloureuse survenant quelques jours après l'avulsion d'une dent (le plus souvent suite à l'extraction des dents de sagesse inférieures) **(12)**. Il s'agit d'un trouble du processus normal de la cicatrisation, caractérisé par une inflammation de l'alvéole extrêmement limitée, sans diffusion en dehors de la région alvéolaire.

Deux types d'alvéolites sont distingués :

- L'alvéolite sèche ou fibrinolytique, également appelée (« dry socket »). Ce type d'alvéolite se caractérise par une alvéole dénudée (perte du caillot sanguin) aux parois blanches/grisâtres et exsangues. Elle se manifeste le plus souvent dans les 48 à 72 heures suivant l'intervention par des douleurs vives, continues, irradiantes et parfois pulsatiles.
- L'alvéolite suppurée, humide, purulente ou infectieuse. Dans cette forme d'alvéolite, il existe un caillot sanguin mais il est mal organisé, purulent et infecté. Parfois, un séquestre osseux (responsable de l'alvéolite) est mis en évidence. Elle se manifeste quelques jours voir quelques semaines après l'intervention.

A l'examen endobuccal, on note une halitose, l'alvéole étant comblé par des débris d'odeur fétide et nauséabonde.

Dans une étude rétrospective réalisée en 2013, Hoaglin et coll. s'intéressent à l'utilisation du PRF dans la prévention des alvéolites suite à l'extraction bilatérale de dents de sagesse mandibulaires. L'étude se base sur 400 sites traités avec ou sans PRF chez 200 patients et est conçue de la manière suivante :

- groupe test : 100 patients sont traités avec du PRF suite à l'extraction bilatérale des dents de sagesse (soit 200 sites au total).
- groupe contrôle : 100 patients ayant subi l'extraction des 3<sup>èmes</sup> molaires mandibulaires avec une alvéole laissée vide (soit 200 sites non traités à l'aide de PRF au total).

L'analyse statistique révèle des résultats qui semblent significatifs. En effet, dans le groupe test, les auteurs ne relèvent que 2 cas d'alvéolites sur 200 sites traités avec du PRF (l'incidence d'alvéolite est de 1% avec une *P*value de 0.0001). Dans le groupe contrôle, l'incidence d'alvéolite est plus élevée (9,5%) correspondant à 19 cas d'alvéolites sur 200 sites. De plus, les résultats suggèrent une diminution du temps de cicatrisation post-opératoire dans la gestion des alvéolites traitées avec du PRF par rapport aux alvéolites non traitées par PRF.

Malgré les résultats encourageants de cette étude, il est important de prendre en compte certaines limites à cette étude, notamment l'âge du patient, la position de la dent (et donc la difficulté d'avulsion) ainsi que les maladies systémiques qui peuvent influencer les résultats. **(49)**

### **3- Chirurgie péri-apicale**

Une lésion péri-apicale correspond à une réaction inflammatoire en rapport avec l'apex d'une dent. Cette inflammation (d'origine microbienne) aboutit à une destruction osseuse et à la formation d'un tissu de granulation ou kystique. Cette lésion est due soit à une nécrose dentaire, soit secondaire à un traitement endodontique réalisé par voie orthograde (traitement insuffisant avec persistance de micro-organismes). Lorsque le traitement endodontique est un échec, deux options peuvent être envisagées :

- Une thérapie non chirurgicale : le retraitement endodontique de la dent par voie orthograde (réalisé en première intention).
- Une thérapie chirurgicale : envisagée lorsque le retraitement est un échec.

Le protocole de la chirurgie péri-apicale obéit aux objectifs suivants :

- élimination du tissu inflammatoire et débridement de la cavité.
- résection de l'apex afin d'éliminer les canaux secondaires et latéraux qui peuvent contenir de nombreux micro-organismes inaccessibles par voie orthograde.
- réalisation d'une obturation par voie rétrograde étanche et biocompatible afin d'isoler le système radiculaire des tissus péri-apicaux.

La finalité étant d'obtenir une régénération des tissus péri-apicaux et une disparition des signes cliniques.

Une étude de cas réalisée en 2013 par Shubhashini et coll. évalue le potentiel régénératif du PRF dans le traitement d'une lésion péri-apicale traitée chirurgicalement sur une période de 9 mois. A l'examen clinique et radiologique, il est mis en évidence que la lésion est en relation avec 21 et 22. La procédure chirurgicale est réalisée suivant les étapes présentées ci-dessus. Le PRF est utilisé afin de combler la cavité osseuse suite à l'exérèse de la lésion kystique.

Suite à l'intervention, le patient ne semble pas se plaindre de douleurs ou de signes d'infections. Seul un gonflement modéré dû à l'œdème est observé 24 heures après la chirurgie. A 9 mois les auteurs constatent une néoformation osseuse et mettent en évidence un réseau trabéculaire (à l'aide d'un examen radiographique). (103)

Deux études de cas se sont intéressées à l'association du PRF avec des particules d'hydroxyapatites dans la gestion d'une lésion péri-apicale large (Shivashankar et coll. en 2013, et Hiremath et coll. en 2014). (47,102)

Le premier cas clinique se base sur un patient de 45 ans ayant une lésion péri-apicale large en regard de 11 et 12. La période de suivi est de 2 ans. Dans un premier temps, un traitement endodontique rétrograde est réalisé. Au bout de 6 mois, les auteurs constatent que la lésion péri-apicale est toujours présente, de ce fait une chirurgie d'exérèse et une résection apicale sont alors planifiées. Suite à l'exérèse de la lésion, une mixture de PRF associée à des cristaux d'hydroxyapatites est placée dans la cavité (Fig.8 A.). Enfin, une membrane de PRF est ensuite appliquée sur la greffe.

Lors des consultations de contrôle (à 3 et 6 mois et à 1 et 2 ans), le patient semble entièrement satisfait des résultats de ce traitement. En effet, durant toute cette période, le patient ne révèle aucuns signes de douleurs, d'inflammation ou de gênes. De plus, l'examen clinique révèle une cicatrisation tissulaire sans incident et l'examen radiographique met en évidence un comblement osseux néoformé. (Fig.8 B.) (102)

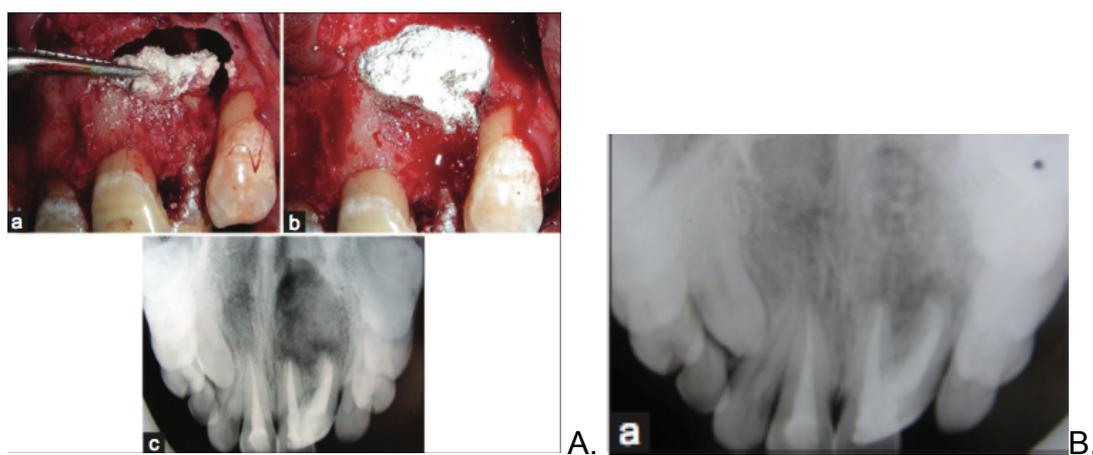


Fig.8. A. Cavité comblée avec une mixture PRF + cristaux d'hydroxyapatites et radiographie pré-opératoire // B. Radiographie à 18 mois.

Source\* (102)

La deuxième étude (dont la période de suivi clinique et radiographique est de 18 mois) se base sur un patient de 20 ans ayant une lésion péri-apicale localisée sur 11, 21, et 22. Les résultats de ce cas clinique sont analysés à l'aide d'un CT-scan. Dans un premier temps, l'examen radiographique pré-opératoire révèle la présence d'un objet étranger (correspondant à un cône de gutta ayant fuité dans la lésion granulomateuse suite à un traitement endodontique réalisé 5 ans auparavant). Au scanner, les auteurs constatent une perte osseuse importante et mettent en évidence une épaisseur des corticales résiduelles vestibulaire et palatine très fine.

Une thérapeutique chirurgicale d'exérèse est alors envisagée. Après décollement d'un lambeau d'épaisseur totale, la lésion kystique (ainsi que le cône de gutta) sont retirés et un débridement de la cavité est effectué. Les traitements endodontiques rétrogrades et les résections apicales sont ensuite réalisés sur les trois dents. Enfin, une mixture de PRF et cristaux d'hydroxyapatites est placée afin de combler la cavité.

Pour confirmer la cicatrisation osseuse, un scanner est effectué 18 mois après l'intervention. Radiologiquement, les auteurs constatent une amélioration de la densité osseuse. (47)

A partir des résultats obtenus dans les deux études, il semblerait donc que le PRF associé aux cristaux d'hydroxyapatites permettent d'améliorer la cicatrisation et la régénération tissulaire d'une lésion péri-apicale large.

#### **4- Réimplantation d'une dent avulsée suite à un trauma : étude *in vitro***

Une dent avulsée correspond à la perte accidentelle d'une dent suite à un trauma ou un choc. Lorsque la dent expulsée est intacte, la meilleure solution consiste à réimplanter la dent dans son alvéole (seules les dents définitives sont concernées par cette intervention). Le succès de ce traitement est dépendant de la période écoulée entre la perte de la dent et la réimplantation de celle-ci. Cette période correspond au temps extra-alvéolaire, ce temps doit être le plus court possible (de quelques minutes à une heure après l'avulsion de la dent). De façon concomitante, le pronostic d'une dent avulsée-réimplantée dépend de l'existence de cellules du ligament parodontal viables (ces cellules devant être capables de proliférer sur les zones endommagées de la racine). (3)

Lorsque la prise en charge est rapide et efficace, la réimplantation d'une dent peut s'avérer être une option pérenne en faveur de la conservation dentaire. En effet, si le ligament entourant la racine se régénère, on parlera alors de cicatrisation parodontale ; si les lésions ligamentaires sont trop importantes, il s'effectuera une cicatrisation osseuse de remplacement et de ce fait on parlera d'ankylose fonctionnelle.

De nombreuses techniques ont été suggérées pour permettre la préservation provisoire d'une dent avulsée afin d'augmenter les chances de réussite de la réimplantation. La conservation de la dent doit se faire dans un milieu biologique humide, tels que la salive, du sérum physiologique, une solution saline ou encore du lait (8). D'autres systèmes ont été mis au point, notamment les solutions SAVE-A-TOOTH® ou Dentosafe® (disponibles en pharmacie).

L'objectif d'une étude *in vitro* réalisée en 2014 par Hiremath et coll. est d'évaluer le potentiel de survie des cellules ligamentaires après une durée d'exposition extra-orale au sec de 40min en les plongeant dans une solution nourrissante autologue (composée de PRF et de PPP). Pour cela, les auteurs sélectionnent 30 dents (qui doivent être extraites pour des raisons orthodontiques). Les dents extraites sont ensuite réparties aléatoirement en deux groupes contrôles et deux groupes expérimentaux :

##### **Groupes contrôles :**

- *Groupe 1* : contrôle positif. Pas de temps de séchage
- *Groupe 2* : contrôle négatif. 1 heure de séchage

##### **Groupes expérimentaux :**

- *Groupe 3* : association PRF+PPP
- *Groupe 4* : PPP seul

Après 40 minutes au sec, les dents « expérimentales » sont immergées 45 minutes dans une des deux solutions.

Les résultats s'intéressent au nombre de cellules du ligament parodontal viables et sont obtenus à l'aide des tests ANOVA et Mann-Whitney. Les auteurs démontrent donc statistiquement une différence significative entre les groupes expérimentaux en faveur du groupe 3 ; de plus ils constatent que le contrôle négatif est significativement différent de tous les autres groupes (contrôle positif inclus).

Suivant les paramètres de cette étude, il est démontré qu'avec l'association PRF+PPP un plus grand nombre de cellules ligamentaires viables serait constaté et par conséquent cela pourrait s'avérer être une solution nourrissante efficace pour les dents avulsées-réimplantées. Cependant, cette étude *in vitro* est limitée dans sa capacité à simuler les conditions cliniques, des recherches cliniques approfondies sur des échantillons plus importants sont donc nécessaires pour permettre la généralisation de cette technique. **(46)**

## 5- PRF et patients à risques

### 5.1. Patients à risques hémorragiques

Le risque hémorragique est une des principales complications per et/ou post-opératoires associées aux extractions dentaires. Chez les patients ayant un traitement sous anti-coagulant suite une pathologie cardiovasculaire, ce risque est augmenté. Dans le cas de chirurgies buccale, parodontale ou implantaire, l'arrêt systématique du traitement sous anti-coagulant avant ces types d'interventions n'est pas justifié.

Afin de prévenir le risque hémorragique, il est recommandé d'évaluer ce risque à l'aide d'un bilan biologique (donnant au moins la valeur de l'INR). De plus, les techniques d'hémostases locales sont indispensables et systématiquement associées.

Une série de cas réalisée en 2011 par Sammartino et coll. évalue le potentiel du PRF comme matériau hémostatique après une extraction dentaire dans la prévention des complications hémorragiques (chez des patients sous anti-coagulants sans modification de leur traitement). L'étude se base sur 168 extractions effectuées chez 50 patients (les alvéoles étant comblées avec des caillots de PRF). La valeur moyenne de l'INR étant de  $3.16 \pm 0.39$ .

Les résultats obtenus sont encourageants :

- 2 patients : complications hémorragiques (résolues quelques heures après l'intervention par compression et l'application d'agents topiques hémostatiques.
- 10 patients : léger saignement (résolu spontanément ou par compression minimale de moins de 2 heures).
- 38 patients : hémostase acceptable après la chirurgie.

Cependant, aucun cas de saignement retardé, ni alvéolite ou événements douloureux ont été déclarés. De plus, les auteurs observent une cicatrisation précoce et rapide des tissus mous (la fermeture des berges étant complète lors du retrait des sutures une semaine après la chirurgie).

Selon Sammartino et coll, le PRF semble être une option thérapeutique fiable contre le risque hémorragique suite à une extraction dentaire chez des patients sous anti-coagulants. **(98)**

## 5.2. Patients sous biphosphonates

La nécrose des os maxillaires liées aux biphosphonates est une complication pouvant survenir suite à une prescription prolongée de biphosphonates à haute dose (le plus souvent par voie intraveineuse). Les premiers cas d'ostéonécrose des maxillaires chez des patients traités sous biphosphonates sont décrits dès 2003 par Marx. **(73)**

L'ostéonécrose confirmée est définie comme une exposition osseuse dans la région oro-faciale qui ne cicatrise pas après 8 semaines d'évolution chez un patient traité ou ayant été traité par biphosphonates et qui n'a pas subi d'irradiation cervico-faciale. **(62)**

En 2014, une étude prospective réalisée par Kim et coll. évalue la faisabilité de l'utilisation du PRF dans le traitement de l'ostéonécrose des maxillaires liée aux biphosphonates. L'étude est basée sur un total de 34 patients et la période de suivi est de 4 mois. Au cours de la procédure chirurgicale, le tissu osseux nécrotique et infectieux est réséqué. Une fois que la zone nécrosée eut été nettoyée, le PRF seul est déposé directement au contact osseux.

Les résultats sont remarquables et très encourageants :

- 26 patients montrent une résolution complète de l'ostéonécrose (en 4mois).
- 6 patients rapportent une résolution retardée ou incomplète.
- 2 patients ne montrent aucune résolution de l'ostéonécrose.

Cependant, malgré ces résultats, il faut prendre en considération certaines limites à cette étude. En effet, les auteurs jugent de l'efficacité du PRF sans comparaison avec un groupe contrôle et la taille de l'échantillon demeure faible (du fait de la rareté des ostéonécroses liées aux biphosphonates). Des essais randomisés sont donc nécessaires pour confirmer l'efficacité du PRF dans le traitement des ostéonécroses liées aux biphosphonates. **(60)**

## II- INDICATIONS DU PRF EN PARODONTOLOGIE

### 1- Utilisation du PRF dans la thérapie des maladies parodontales. **(89)**

La maladie parodontale est une pathologie d'origine infectieuse (bactérienne), à manifestations inflammatoires qui entraîne la destruction des tissus de soutien de la dent (parodonte profond) : l'os alvéolaire et les fibres assurant l'ancrage de la racine à la gencive et à l'os (Listgarten 1986). La parodontite chronique de l'adulte est la forme la plus répandue.

Le but de la thérapie parodontale n'est pas seulement de stabiliser la maladie, mais aussi de régénérer les tissus de soutien qui ont été lésés.

La régénération parodontale correspond à un processus multifactoriel complexe impliquant une séquence orchestrée d'événements biologiques tels que l'adhésion, la migration, la prolifération et la différenciation cellulaire. **(39)**

## 1.1. Régénérations Tissulaire et Osseuse Guidées (RTG et ROG).

La RTG correspond à un principe de stimulation cellulaire permettant un repeuplement sélectif du site lésé. Le concept de RTG est fondé sur le fait que les tissus parodontaux ont des comportements biologiques différents lors de la cicatrisation. En effet, la vitesse de cicatrisation épithéliale est plus élevée que celle de la réparation osseuse, cela entraîne un comblement de l'espace nécessaire à la régénération osseuse par du tissu épithélial et conjonctif non minéralisé. Il a donc été supposé que la mise en place d'une membrane permettrait de favoriser la néoformation osseuse en empêchant le passage et l'invasion des cellules épithéliales et conjonctives au sein de l'espace disponible.

Le concept de ROG repose sur les mêmes principes biologiques que la RTG. La membrane utilisée dans le principe de ROG permettra de recouvrir le biomatériau (ou greffon osseux) sensé aider à recréer de l'os. L'objectif de la membrane est bien de protéger le caillot sanguin qui s'est formé autour et entre les particules de biomatériau afin que l'angiogenèse puis la minéralisation osseuse puissent se faire.

Ces membranes peuvent être résorbables ou non. La plupart des membranes utilisées lors de ces protocoles sont des membranes résorbables d'origine naturelle à base de collagène (fabriquées à partir de derme bovin) car elles sont très biocompatibles. Cependant, le seul inconvénient de ces membranes serait la difficulté à les fixer ou les suturer.

Il semblerait que l'usage de PRF (en tant que membrane résorbable) soit une innovation prometteuse dans les procédures de régénération parodontale. En effet, les plaquettes contenues dans le PRF jouent un rôle crucial en tant que réservoir de facteurs de croissance et de cytokines qui sont impliqués dans la cicatrisation et la régénération tissulaire. **(13)**

Les propriétés biologiques du PRF sont multiples. D'une part, son action stimulerait la prolifération cellulaire des ostéoblastes, des fibroblastes et des cellules du ligament parodontal mais elle empêcherait la pénétration des cellules épithéliales orales **(122)**.

Un article de recherche clinique publié en 2013 (réalisé par Li et coll.) étudie les propriétés biologiques du PRF in vitro. Les données obtenues démontrent que le PRF améliore de manière significative la prolifération et la migration des cellules parodontales progénitrices. **(67)**

D'autre part, le PRF serait favorable au développement d'une microvascularisation et capable de guider la migration cellulaire au sein du site lésé. Il aurait des propriétés ostéoinductives/conductives et, de ce fait faciliterait la formation de tissu minéralisé. **(15)**

Enfin, la membrane de PRF présente toutes les caractéristiques permettant de répondre aux principes suivants :

- intégration tissulaire
- imperméabilité cellulaire
- maniabilité clinique
- conservation de l'espace
- biocompatibilité

En 2013, une étude de cas menée par Montanari et coll. a pour objectif de déterminer le potentiel du PRF dans les régénérations tissulaire et osseuse guidées. Le cas clinique est basé sur un patient ayant une largeur de crête alvéolaire insuffisante en zone esthétique, la période de suivi est de 4 mois. Dans cette étude, des particules de PRF sont mélangées avec un greffon osseux autogène et de l'hydroxyapatite bovine ; cinq membranes de PRF sont ensuite déposées sur la greffe osseuse « mixée » afin de la stabiliser.

Les résultats de cette étude paraissent acceptables et très encourageants. En effet, l'utilisation du PRF comme membrane a permis une épithélisation rapide de la surface du site et a empêché la pénétration des cellules épithéliales au sein du défaut osseux en jouant le rôle de barrière **(17)**. De plus, un Cone-Beam CT est réalisé à 4 mois semble confirmer une augmentation du volume osseux. Enfin, les auteurs constatent une bonne maturation des tissus mous. L'étude présentée ci-dessus démontre que le PRF est capable de réduire la période de cicatrisation et d'améliorer la régénération osseuse.

Cependant, il semblerait que l'usage de la membrane de PRF dans les procédures de ROG soit limité comparé à l'utilisation d'une membrane de collagène en terme de gain osseux **(106)**. En effet, les auteurs constatent que la membrane de PRF se résorbe rapidement quelques jours après son application et que de ce fait, elle ne remplirait son rôle de barrière et de mainteneur d'espace que partiellement.

L'association d'une membrane de collagène et de PRF se révélerait donc être une bonne suggestion afin d'obtenir une régénération osseuse de qualité en peu de temps et une meilleure cicatrisation des tissus mous. **(78)**

## 1.2. PRF dans le traitement de la maladie parodontale : exemple de la parodontite agressive généralisée (PAG)

La PAG est une forme de parodontite qui évolue rapidement (en quelques mois) et survient chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte jeune.

Une étude réalisée en 2013 par Desarda et coll. évalue l'efficacité du PRF dans la régénération parodontale chez deux patients atteints de PAG. La période de suivi clinique est de 9 mois. Les critères d'examen incluent la profondeur des poches, la perte d'attache, la mobilité dentaire et le degré d'inflammation. Le plan de traitement est établi en deux phases :

- Une phase de thérapie non chirurgicale, incluant un détartrage et un surfaçage radiculaire associés à un traitement antibiotique (amoxicilline + métronidazole). Il a été prouvé que, seule, cette étape non chirurgicale ne permettait pas de régénérer les tissus lésés. **(104)**
- Une phase de thérapie chirurgicale. Lors de cette étape, un débridement sous lambeau est effectué, puis le PRF est placé dans le défaut osseux.

Les résultats obtenus semblent prometteurs, en effet lors de la réévaluation à 9 mois, les auteurs constatent une réduction de la profondeur des poches ainsi qu'un gain d'attache clinique. Cela montre l'importance des capacités régénératives du PRF et il serait donc possible de conclure que le PRF peut être utilisé comme biomatériau régénératif chez les patients atteints de PAG. **(20)**

## 2- Traitement des récessions gingivales **(54)**

Les récessions gingivales sont définies par le déplacement apical de la gencive marginale à la jonction amélo-cémentaire entraînant l'exposition des surfaces radiculaires dans la cavité buccale. Elles sont responsables d'hypersensibilités dentinaires et engendrent des problèmes esthétiques. L'apparition de récessions est associée à la maladie parodontale, un brossage traumatique, une traction du frein trop importante ou à une malposition dentaire. **(57)**

L'une des techniques chirurgicales les plus communément employées dans le recouvrement radiculaire correspond au lambeau déplacé coronairement (LDC) décrite par Pini-Prato **(84)** ; néanmoins, les données concernant les traitements utilisant uniquement le Lambeau Déplacé Coronairement (LDC) révèlent des résultats instables sur le long terme **(71)**. En effet, une des limites potentielles du LDC serait un gain limité du tissu kératinisé dans le sens apico-coronal, ce qui représente un paramètre important dans la prévention des récessions gingivales récidivantes. **(2)**

La prévisibilité du taux de réussite dans les traitements des récessions gingivales pourrait être augmentée en combinant le lambeau déplacé coronairement avec d'autres techniques régénérative comme le PRF.

Dans une étude comparative réalisée en 2015, Thamaraiselvan et coll. évaluent l'efficacité du PRF combiné avec un LDC en comparant les résultats obtenus entre un LDC utilisé seul ou associé au PRF dans le traitement de récessions gingivales isolées.

Cette étude se base sur un total de 20 patients atteints de récessions de classe I et II de Miller répartis aléatoirement en deux groupes (un groupe contrôle traité avec un LDC uniquement et un groupe test traité avec un LDC + PRF) et la période de suivi est de 6 mois. L'évaluation clinique est déterminée par la mesure de paramètres incluant la profondeur et la largeur de la récession, le niveau d'attache clinique, la profondeur de la poche, l'épaisseur en tissu kératinisé et gingival.

Les résultats obtenus en comparant les deux groupes ne montrent pas de différence significative pour aucun des paramètres cliniques évalués à l'exception d'une augmentation de l'épaisseur gingivale dans le groupe utilisant le PRF associé au LDC.

L'association du PRF avec un lambeau d'avancée coronaire ne fournit donc pas d'avantages supplémentaires en terme de recouvrement radiculaire. **(116)**

Dans des études comparatives préalables réalisées en 2009, deux équipes menées par Aroca et coll. d'une part et Del Corso et coll. (réponse à l'étude menée par Aroca et coll.) d'autre part ont comparé l'utilisation d'un lambeau déplacé coronairement seul et le PRF combiné à un LDC dans le traitement des récessions gingivales multiples. Les deux études sont réalisées sur 6 mois.

Dans l'étude de Aroca et coll., les résultats obtenus à 6 mois montrent une augmentation de l'épaisseur gingivale par rapport au traitement conventionnel utilisant uniquement le LDC. Cependant, le recouvrement radiculaire est inférieur avec le traitement utilisant le PRF (80,7%) par rapport au LDC seul (91,5%).

L'augmentation de l'épaisseur gingivale pourrait donc contribuer à obtenir des résultats cliniques stables à long terme et pourrait réduire la probabilité des récidives. **(2)**

Dans une réponse à l'étude menée par Aroca, Del Corso et coll. ont démontré que le traitement utilisant le PRF conduit à une amélioration significative la cicatrisation pendant la phase précoce et aboutit à un remodelage gingival final plus stable et à un biotype plus épais. **(19)**

Néanmoins, le PRF étant produit à partir de prélèvements sanguins autologues, les quantités obtenus peuvent s'avérer peu élevées et rendre ainsi l'usage du PRF dans le traitement des récessions gingivales multiples limité.

Dans un autre essai clinique randomisé datant de 2012, Jankovic et coll. comparent les résultats obtenus entre l'utilisation du PRF et une greffe de tissu conjonctif associé à un lambeau déplacé coronairement. Cette étude est basée sur un échantillon de 15 patients (atteints de récessions multiples bilatérales de classe I et II de Miller) et la période de suivi est de 6 mois. Les 15 patients sont traitées par les deux techniques chirurgicales combinées au LDC : un côté est traité avec le PRF, l'autre côté est traité avec le greffon conjonctif.

L'évaluation clinique repose sur les paramètres suivants : profondeur de la récession, profondeur de la poche, gain d'attache, la hauteur de tissu kératinisé et la douleur ressentie en post-opératoire.

Cette étude démontre que les résultats cliniques et statistiques obtenus avec le PRF sont plus ou moins équivalents à ceux de la greffe de tissu conjonctif, mais elle indique que l'utilisation d'un greffon conjonctif permet d'obtenir de manière significative un gain de l'épaisseur du tissu kératinisé.

Toutefois, l'étude nous montre que l'utilisation du PRF permet d'améliorer la cicatrisation des tissus mous et le confort du patient après l'intervention. **(53)**

Dans une étude comparative précédente (2010), Jankovic et coll. comparent l'efficacité clinique entre le PRF et les dérivés de la matrice amélaire (Emdogain®) associé à un lambeau déplacé coronairement. L'étude est réalisée sur 12 mois ne démontre pas d'avantages cliniques significatifs sur l'utilisation du PRF par rapport aux dérivés de la matrice amélaire (DMA) associés à un LDC dans les traitements des récessions gingivales. De plus, le traitement utilisant les DMA montre un taux de réussite plus élevé sur l'augmentation de la hauteur de tissu kératinisé par rapport au traitement utilisant le PRF. **(54)**

### **3- Reconstruction des papilles (4,55,115,132)**

La perte des papilles interdentaires est principalement causée par la maladie parodontale qui entraîne une perte de tissus de soutien (perte osseuse et muqueuse) et cause l'apparition des « triangles noirs gingivaux ». L'absence de papille peut aussi survenir suite à une intervention chirurgicale sous lambeau, mais aussi de par la présence d'un diastème ou dans les cas où le point de contact est placé trop coronairement (espace entre le point de contact et la crête alvéolaire trop important).

De nombreux facteurs, (tels que la hauteur de la crête alvéolaire, les dimensions de l'espace interproximal, le biotype parodontal..) ont une influence sur la présence ou l'absence des papilles interdentaires. La forme papillaire et l'embrasure interproximale correspondante ont une relation complexe. La reconstruction papillaire doit respecter la règle de Tarnow (la papille remplit l'espace interdentaire quand la distance entre le point de contact et la crête alvéolaire est inférieure ou égale à 5mm).

Une étude de cas réalisée par Arunachalam et coll. en 2012, montre l'intérêt de l'usage du PRF dans une nouvelle procédure chirurgicale appliquée à la reconstruction papillaire. Cette étude est basée sur un patient de 40 ans dont le motif de consultation est « aspect inesthétique des gencives dans la région maxillaire antérieure », correspondant à la zone incluant les incisives maxillaires 12, 11, 21, 22. Dans ce cas clinique, la technique chirurgicale utilise le PRF combiné avec un lambeau pédiculé.

Les propriétés mécaniques ainsi que les fonctions biologiques du PRF appliquées dans cette étude permettent d'obtenir des résultats cliniques encourageants sur la régénération papillaire.

Cependant, la démonstration de l'usage du PRF sur la reconstruction papillaire reste à modérer car il s'agit d'une étude basée sur un cas isolé ; de plus, la période de l'examen post-opératoire à 6 mois n'est pas suffisante pour déterminer le taux de réussite et la prévisibilité de cette technique. **(4)**

D'autre part, la reconstruction d'une papille authentique et stable ne peut se faire que si la régénération osseuse interdentaire se produit, de ce fait le PRF associé à une greffe osseuse pourrait améliorer le succès clinique.

#### **4- Gestion des lésions infra-osseuses**

La lésion infra-osseuse est un défaut osseux dont la base est apicale par rapport à la crête osseuse adjacente et se produit le long de la racine. Les poches infra-osseuses sont provoquées par une combinaison de facteurs irritatifs locaux tels que la plaque bactérienne, le tartre, les obturations débordantes, un traumatisme occlusal qui déclenchent la réaction inflammatoire et des facteurs généraux qui à leur tour modifient la réponse tissulaire à l'inflammation. Les lésions infra-osseuses sont le reflet d'une atteinte du parodonte profond et sont caractérisées d'un point de vue clinique, par les signes de la parodontite.

Les moyens employés dans le traitement de ces lésions sont répartis en trois phases : une phase étiologique (motivation à l'hygiène, évaluation du contrôle de plaque et détartrage ayant pour but d'éliminer la plaque et le tartre sus gingival), une phase reconstructrice (thérapeutique chirurgicale où l'on réalise un surfaçage radiculaire sous lambeau associé ou non à une thérapeutique régénératrice) et une phase de maintenance.

Dans cette partie, nous allons étudier l'efficacité du PRF appliqué aux traitements des lésions infra-osseuses associé ou non à divers types de substituts osseux (matériaux d'origine naturelle ou synthétique).

##### **4.1. PRF comme unique matériel de greffe**

Y.-C. Chang et coll. (dans une étude réalisée en 2011) furent les premiers à évaluer l'efficacité clinique du PRF comme seul matériau de greffe dans le traitement des lésions infra-osseuses. Dans cet essai clinique dont la période de suivi est de 6 mois, les auteurs présentent les améliorations cliniques et radiographiques d'une patiente de 38 ans atteinte d'une parodontite chronique traitée suivant cette méthode novatrice.

Un lambeau d'épaisseur totale est récliné afin qu'un surfaçage radiculaire et un curetage du tissu de granulation soient réalisés sur 36 et 27, le PRF « haché » est ensuite placé sur les zones atteintes ainsi que dans la zone de furcation. Enfin, une membrane de PRF est appliquée sur la greffe au dessus de la jonction cément-émail.

Les paramètres cliniques évalués à 6 mois post-opératoire montrent une diminution des poches, un gain d'attache (ce qui impliquera la formation d'un long épithélium de jonction) et une augmentation significative de la densité osseuse radiographique (comparaison entre les radiographies pré-opératoire et à 6 mois).

Le PRF semble donc être une modalité efficace dans le traitement des lésions infra-osseuses ; cependant, les auteurs estiment que la période de suivi de 6 mois paraît courte, surtout en ce qui concerne les changements osseux. **(15)**

Dans une méta-analyse réalisée en 2014, Shah et coll. tentent de démontrer l'efficacité clinique et radiographique du PRF dans le traitement des lésions infra-osseuses comparé au débridement sous lambeau seul. Les résultats de cette méta-analyse sont basés sur les 5 études les plus pertinentes récupérées après qu'une recherche systématique de la littérature eut été effectuée (données MEDLINE/PubMed, EBSCO et Cochrane) (86,87,92,101,117).

Les paramètres évalués sont le gain d'attache clinique, la densité osseuse radiographique, la réduction de la profondeur des poches et la hauteur de la récession gingivale. Les résultats cliniques obtenus sont exposés dans le **Tab.4**.

### Résultats :

<b>1° Gain d'attache :</b> il est significatif dans le groupe test par rapport au groupe contrôle dans les 5 études (intervalle de confiance : 0.20-1.71).	
➤ <b>Groupe test (PRF) :</b> Varie de 3.03 ± 1,16mm à 4.73 ± 0,88mm.	➤ <b>Groupe contrôle (débridement sous lambeau) :</b> Varie de 1.40 ± 1.06 mm à 2.83 ± 0.91 mm.
<b>2° Réduction des lésions infra-osseuses (paramètres radiographiques) :</b> les 5 études ont rapporté une réduction des lésions infra-osseuses et 4 d'entre elles ont démontré un comblement osseux radiographique (intervalle de confiance : 1.43-3.23).	
➤ <b>Groupe test (PRF) :</b> Varie de 1.93 ± 1.07mm à 3.20 ± 0.89mm. La densité du comblement osseux radiographiques (en %) varie entre 46.9% et 56.46 ± 9.26%.	➤ <b>Groupe contrôle (débridement sous lambeau) :</b> Varie de 0.09 ± 0.11mm à 1.24 ± 0.69mm. La densité du comblement osseux radiographique (en %) varie entre 1.56% ± 15.12 et 28.66%.
<b>3° Réduction de la profondeur des poches :</b> les résultats sont significatifs dans le groupe test comparé au groupe contrôle dans les 5 études (intervalle de confiance : 0.56-1.64)	
➤ <b>Groupe test (PRF) :</b> Varie de 3.77 ± 1.19mm à 4.69 ± 1.45 mm.	➤ <b>Groupe contrôle (débridement sous lambeau) :</b> Varie de 2.40 ± 0.63mm à 3.56 ± 1.09mm.
<b>4° Récession (hauteur de la gencive marginale) :</b> 4 études sur 5 ont trouvé des résultats significatifs (intervalle de confiance : 2.08-0.65).	
➤ <b>Groupe test (PRF) :</b> Varie de 0.07 ± 0.26mm à 0.47 ± 0.73mm	➤ <b>Groupe contrôle (débridement sous lambeau) :</b> Varie de 0.17 ± 0.53mm à 1.13 ± 0.74mm

Tab.4. Tableau représentant les résultats des paramètres évalués dans la Méta-analyse réalisée par Shah et coll. en 2014.

Source\* : (100)

L'évaluation systématique des données actuelles du PRF dans le traitement des lésions infra-osseuses semble confirmer les effets bénéfiques et avantages de l'usage du PRF comparé au débridement sous lambeau seul. En effet, les résultats obtenus à partir de cette méta-analyse montrent des améliorations cliniques significatives des paramètres évalués. **(100)**

En 2012, Rosamma et coll. (étude incluse dans la méta-analyse réalisée par Shah et al. en 2014) proposent un essai clinique basé sur 15 patients atteints de défauts intra-osseux controlatéraux dont la période de suivi est de 12 mois. Les patients sont répartis en 2 groupes (un groupe expérimental traité avec un débridement sous lambeau + PRF) et un groupe contrôle traité avec un débridement sous lambeau seul). Les auteurs évaluent (en plus des 4 paramètres vus dans la méta-analyse) la cicatrisation des tissus mous, la douleur et la gêne ressenties par le patient.

D'après les résultats obtenus, il semblerait qu'une meilleure cicatrisation des tissus mous soit constatée dans le groupe test. De plus, le PRF réduirait de manière significative la douleur et la gêne post-opératoire par rapport au groupe contrôle. **(92)**

Il reste à voir si l'utilisation de matériaux de régénération combinée au PRF augmenterait son efficacité clinique ou masquerait son véritable potentiel régénératif.

## 4.2. Association PRF et substituts osseux

Les substituts osseux permettent de recréer un volume osseux suffisant en palliant les insuffisances d'épaisseur ou de hauteur. Ils sont de ce fait beaucoup utilisés en chirurgie buccale, parodontale et en implantologie.

### 4.2.1. PRF et xéno greffe

Une xéno greffe correspond à une greffe des tissus d'un individu à un autre d'une autre espèce (matériau d'origine naturelle). L'origine bovine est la plus fréquente (xéno greffes céramisées = BIO-OSS).

Le but d'une étude réalisée en 2014 par Panda et coll. est d'enquêter sur l'efficacité clinique et radiographique (évaluation de la densité du comblement osseux) du PRF associé à une xéno greffe (OSSEOGRAFT®) dans le traitement des défauts parodontaux intra-osseux.

L'application du PRF combinée à la xéno greffe montrent des résultats cliniques positifs basés sur une diminution de la profondeur des poches (passant de 7mm à 2 mm en 6 mois), un gain d'attache (gain de 6mm en 6 mois), une densité du comblement osseux qui paraît significative à la radiographie ainsi qu'une amélioration du confort du patient. **(82)**

### 4.2.2. PRF et allo greffe

Une allo greffe correspond à la greffe des tissus d'un individu à un autre d'une même espèce (banque d'os => DFDBA Demineralized Freeze Dried Bone Allograft = os d'origine humaine lyophilisé et déminéralisé).

Dans une étude réalisée en 2013, Bansal et coll. tentent de comparer l'efficacité du PRF associé au DFDBA par rapport au DFDBA seul dans le traitement des lésions infra-osseuses (la période d'étude est de 6mois). Dans cet essai clinique, 10 patients sont répartis en deux groupes (un groupe test traité avec du DFDBA seul et un groupe test traité avec une greffe homogène de PRF + DFDBA).

Selon Gajiwala et coll. (2007) (36) et Kimble et coll. (2004) (61), le DFDBA aurait une activité ostéoinductrice et ostéoconductrice et la capacité de créer et de maintenir un espace. De plus, il a été démontré à plusieurs reprises que le DFDBA améliorerai de façon significative les paramètres cliniques des tissus mous et durs dans le traitement des lésions infra-osseuses. (85)

Dans les deux groupes traités, les résultats obtenus montrent une réduction de la profondeur des poches et un gain d'attache significatifs. Cependant, dans les limites de cette étude, il semblerai que le PRF combiné au DFDBA apporte de meilleurs résultats dans le traitement des lésions infra-osseuses comparé au DFDBA seul. Ces résultats pourraient donc être associés aux effets du PRF. (5)

### Résultats :

	Groupe I : DFDBA seul	Groupe II : PRF+DFDBA
<b>1° Réduction de la profondeur des poches :</b> ( <i>Pvalue</i> ≤ 0,05) <i>S*</i> Différence de 0.9 ± 0.778 mm en faveur du groupe II	➤ Mesures entre J-0 et 6 mois : 3.1 ± 0.738 mm	➤ Mesures entre J-0 et 6 mois : 4.0 ± 0.816 mm
<b>2° Gain d'attache :</b> ( <i>Pvalue</i> ≤ 0,05) <i>S*</i> Différence de 1.1 ± 0.654 mm en faveur du groupe II	➤ Mesures entre J-0 et 6 mois : 2.3 ± 0.699 mm	➤ Mesures entre J-0 et 6 mois : 3.4 ± 0.606 mm
<b>3° Résolution du défaut :</b> ( <i>Pvalue</i> > 0,01) <i>NS*</i> Différence de 0.45 ± 1.133 mm en faveur du groupe II	➤ Mesures entre J-0 et 6 mois : 1.97 ± 1.155 mm	➤ Mesures entre J-0 et 6 mois : 2.42 ± 1.111 mm

Tab.5. Tableau représentant les résultats cliniques de l'étude de Bansal et coll.

Source\* : (5)

*S\** : résultats significatifs

*NS\** : résultats non significatifs

### 4.2.3. PRF et matériau alloplastique

Les matériaux alloplastiques sont des matériaux synthétiques. La forme la plus utilisée en odontologie est la forme β-TCP (céramique phospho-calcique).

Jain et coll. évaluent, dans une étude datant de 2014, l'action du β-TCP et du PRF associé à un lambeau déplacé coronairement dans la gestion des défauts de furcation de grade II.

Dans ce cas clinique, dont la période de suivi est de 9 mois, le matériau alloplastique utilisé est le RTR® (Resorbable Tissue Replacement). Ce matériau biocompatible a une structure  $\beta$ -TCP et se présente sous la forme de granules. Lors de la procédure chirurgicale, un lambeau d'épaisseur totale est récliné jusqu'à la ligne muco-gingivale, la zone de furcation est débridée et un surfaçage est réalisé. Après ce nettoyage, les granules de RTR® sont déposées dans la zone et la membrane de PRF est placée sur la greffe pour la recouvrir. Le lambeau est ensuite réappliqué selon la technique du lambeau déplacé coronairement.

Les résultats cliniques de cette étude montrent que cette technique semble être une approche prometteuse dans le traitement des atteintes de furcation. **(97)**

## **5- Lésions endo-parodontales**

L'endodonte et le parodonte sont deux entités indissociables. La lésion endo-parodontale combinée vraie est le résultat de l'association de deux lésions, l'une endodontique et l'autre parodontale, évoluant parallèlement, dont l'extension aboutit à la formation d'une lésion unique qui associe la perte de la vitalité pulpaire et la rupture du système d'attache parodontal.

L'efficacité d'un traitement endodontique ou parodontal dépend de la suppression des facteurs étiologiques et du potentiel de réparation des tissus lésés.

La séquence opératoire s'articule autour du traitement de la pathologie parodontale et du traitement de la composante endodontique et les thérapies envisagées peuvent être chirurgicales ou non.

Dans une étude réalisée en 2014, Karunakar et coll. évaluent le rôle cicatrisant du PRF dans le traitement des lésions combinées à l'aide de deux cas cliniques. Dans les cas présentés, le diagnostic de lésion endo-parodontale est décrit. Le traitement endodontique est donc réalisé dans un premier temps, il est suivi d'une thérapie parodontale (effectuée 3 mois après) utilisant le PRF comme matériau régénératif de choix. Le PRF est utilisé à la fois comme matériau de comblement et comme membrane.

Après 9 mois de suivi clinique, les résultats observés dans les deux cas cliniques montrent une diminution de la profondeur des poches (cas n°1 : 10mm -> 4mm // cas n°2 : 8mm -> 3mm) et il semblerait qu'une formation osseuse soit mise en évidence radiographiquement.

Ces résultats encourageants montrent que le traitement endodontique associé au PRF semble efficace dans le traitement des lésions combinées. Cependant, des recherches cliniques complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité à long terme du PRF comme outil adjoint au traitement endodontique dans le traitement des lésions endo-parodontales. **(56)**

En 2014, Goyal et coll. réalisent une étude (basée sur un cas clinique dont la période de suivi est de 18 mois) sur l'efficacité clinique du PRF associé à un substitut osseux alloplastique (Bioactive Glass®) dans la gestion des lésions endo-parodontales.

Après curetage de la lésion (localisée en distal de 22), la greffe est mise en place (le PRF dans un premier temps et le matériau alloplastique dans un second temps).

Les résultats constatés à un an sont positifs ; en effet, les auteurs constatent une réduction de 2mm de la poche lors du sondage, de plus une quantité substantielle d'un comblement osseux est observée à la radiographie à 12 mois (comparé à la radiographie pré-opératoire). **(41)**

### III- INDICATIONS DU PRF EN IMPLANTOLOGIE

Le chirurgien dentiste peut être confronté à des problèmes de déficiences tissulaires limitant ainsi la pose d'implant. Pour remédier à ces déficits, de nombreuses techniques de greffe ont été proposées. Malgré leurs avantages, ces techniques présentent certains inconvénients (coût élevé, recours à un site secondaire de prélèvement ...).

En implantologie dentaire, l'utilisation du PRF s'intègre dans les concepts de régénération osseuse guidée. Le but est de favoriser la colonisation de l'espace situé sous la préparation par les cellules ostéoformatrices issues des parois osseuses résiduelles et dans l'objectif d'obtenir une maturation des tissus mous idéale.

Les indications du PRF en implantologie sont :

- En utilisation seule : insuffisance de tissu osseux péri-implantaire, accélération de la cicatrisation des tissus mous, comblement d'une perforation lors d'un décollement de la muqueuse sinusienne, fermeture d'une fenêtre d'accès sinusien.
- En association avec une greffe autogène ou à un substitut osseux : greffe d'apposition, comblement après distraction alvéolaire, comblement de sinus.

#### 1. Elévation du plancher sinusien

Lorsqu'une augmentation du volume osseux est nécessaire à la pose d'un implant en secteur maxillaire, la réalisation de « sinus lift » au préalable est indiquée. Différentes approches ont été développées et sont actuellement utilisées au quotidien.

##### 1.1. Sinus lift par voie d'accès latérale (technique de Caldwell-Luc)

###### 1.1.1. Utilisation du PRF comme matériau de comblement

Historiquement, c'est la technique principalement utilisée. Une greffe est apposée au niveau du plancher sinusien après soulèvement de la membrane sinusienne. Cette technique permet de réaliser des greffes de volume important. Elle est invasive et nécessite un temps de cicatrisation entre la greffe et l'implantation. Malgré cela, elle permet un meilleur contrôle du site chirurgical. Elle est donc adaptée aux réhabilitations de grande étendue et lorsque l'os résiduel est insuffisant.

Un des inconvénients majeurs de cette technique correspond au temps de cicatrisation entre l'élévation du sinus et la pose implantaire. Zhang et coll. en 2012, évaluent l'influence du PRF sur la régénération osseuse dans l'élévation de la membrane sinusienne combiné à une xéno greffe d'os bovin déprotéinisé (Bio-Oss®). Cette étude regroupe 10 patients avec 11 sinus lift réalisés, 6 avec un mélange de Bio-Oss® et de PRF (groupe test) et 5 avec du Bio-Oss® seul (groupe contrôle).

Des examens cliniques et radiographiques sont réalisés avant et après l'intervention. Une biopsie, réalisée après 6 mois de cicatrisation, montre à l'examen histologique des caractéristiques morphologiques similaires pour le groupe avec PRF et le groupe contrôle. Le pourcentage de néoformation osseuse dans le groupe avec PRF est 1.4 fois supérieur au groupe contrôle ( $18.35\% \pm 5.62\%$  vs  $12.95\% \pm 5.33\%$ ). Le pourcentage de substitut osseux résiduel dans le groupe témoin est environ 1.5 fois plus élevé que dans le groupe avec PRF ( $28.54\% \pm 12.01\%$  vs  $19.16\% \pm 6.89\%$ ).

Ces pourcentages ne représentent pas de différence statistique significative entre les 2 groupes. Les auteurs concluent que le PRF n'a pas d'influence sur la régénération osseuse des xéno greffes d'origine bovine dans les procédures d'élévation de la membrane sinusienne. **(133)**

En 2006, Choukroun et coll. étudient 9 augmentations du plancher sinusien en utilisant le PRF afin d'accélérer le temps de cicatrisation. Ainsi, sur 6 sites, l'élévation de sinus est comblée par de l'os de banque humain TBF® associé à du PRF (groupe test) et sur 3 sites, le TBF® est ajouté sans PRF (groupe témoin). Les auteurs réalisent des prélèvements osseux lors de l'implantation à 4 mois pour le groupe test et à 8 mois pour le groupe témoin. Après observation au microscope, la maturation histologique du groupe test à 4 mois semble identique à celle du groupe témoin après une période de 8 mois.

La néoformation osseuse semblerait donc équivalente entre les 2 groupes. Les auteurs concluent, malgré un échantillonnage très faible, que l'association de PRF avec du TBF®, n'améliorerait pas la cicatrisation à long terme mais permettrait une réduction du temps de cicatrisation entre le sinus lift et la pose implantaire. **(17)**

En 2009, Simonpieri et coll. décrivent un nouveau protocole d'élévation du plancher sinusien. Cette procédure associe le PRF avec de l'allogreffe ainsi qu'une petite quantité de solution de métronidazole (0.5%/10g). Le métronidazole apporterait une protection supplémentaire au greffon contre une éventuelle contamination bactérienne anaérobie. Le PRF quant à lui, permettrait une meilleure maturation gingivale et augmenterait la résistance péri-osseuse de l'implant avec une légère réduction de la perte osseuse péri-implantaire.

Le protocole est le suivant ; après impaction de la paroi latérale du sinus, la membrane de Schneider est décollée. Deux membranes de PRF sont ensuite placées à la fois sur le volet osseux et sur la membrane de Schneider (pour obturer d'éventuelles perforations). Le coagulum de PRF est placé dans l'espace libéré par l'élévation de la membrane sinusienne.

Enfin, une dernière membrane est positionnée pour fermer la fenêtre d'accès afin d'éviter l'aspiration de la muqueuse. Les implants ne sont pas mis en charge immédiatement. **(107)**

Ce protocole est appliqué dans une étude rétrospective sur 20 patients sélectionnés et opérés par le même chirurgien. Au total, 184 implants ont été posés entre juin 2002 et juin 2007. Les patients sont suivis pendant une période minimale de 2 ans après la pose des implants. Aucune complication post-opératoire n'est observée. Le gain osseux moyen est évalué à  $10.4 \pm 1.2$ mm. Ils justifient l'utilisation du PRF pour plusieurs raisons. Le PRF permettrait de stabiliser le greffon et de le maintenir en place tout en guidant sa cicatrisation.

Lors du forage pour la pose implantaire, des saignements abondants sont décrits par les auteurs comme une preuve d'une néo-angiogenèse importante. Les membranes de PRF permettent l'obtention d'une gencive épaisse et leur action sur le périoste serait significative. Les auteurs utilisent trois systèmes implantaires différents (31 Osseotite®, AstraTech Osseospeed®, et Intra-Lock®) pour montrer que ce protocole est transposable à tous les systèmes implantaires. Cependant une différence de perte osseuse péri-implantaire en fonction du système implantaire utilisé est constatée. Les auteurs indiquent que les implants à microfiletage auraient une meilleure stabilité primaire bien que les 3 types d'implants présenteraient des résultats très satisfaisants.

En 2009, selon Simonpieri et coll. ce protocole est facilement réitérable et permet ainsi une meilleure stabilisation et protection du greffon. **(108)**

En 2015, Bolukbasi et coll. comparent des élévations sinusiennes avec une xéno greffe mélangée avec du PRF (groupe test) et une xéno greffe mélangée avec une membrane conventionnelle de collagène (groupe contrôle). Cette étude regroupe 25 patients sur qui 32 élévations sinusiennes sont réalisées et 66 implants sont posés. Les auteurs ne trouvent pas de différence significative entre les gains osseux des deux types de greffons.

Les auteurs concluent que les deux techniques peuvent être utilisées et elles présenteraient les mêmes chances de succès. **(9)**

Dans une étude datant de 2009, Mazor et coll. expérimentent également l'utilisation du PRF comme seul matériau de comblement lors d'un sinus lift, associé à la pose immédiate d'implants. Ils réalisent 25 interventions sur 20 patients. Cela totalise 41 implants de 3 systèmes différents (Biomet 3I NanoTite®, MIS Seven®, Intra-Lock Ossean®). Les implants sont positionnés dans une hauteur d'os résiduel d'une moyenne de  $2.9 \pm 0,9$ mm.

A 6 mois, les analyses radiographiques indiquent un gain osseux significatif : entre 7 et 13mm pour un gain moyen de  $10.1 \pm 0.9$ mm. Aucun échec implantaire n'est décelé. Lors des radiographies post-opératoires, les auteurs constatent que la position finale du plancher sinusien est toujours dans le prolongement de l'extrémité apicale des implants.

Ils concluent donc que le comblement sinusien par le PRF suivi de la pose immédiate des implants est une technique fiable et facilement réalisable. Mazor et coll. insistent sur la protection que le PRF confère à la membrane sinusienne et sur son coût très faible (qui rendrait l'implantologie avec élévation sinusienne plus accessible aux patients). **(75)**

Tajima et coll. réalisent une étude similaire sur 6 patients nécessitant 9 sinus lift. Le PRF est utilisé comme seul matériau de comblement et la pose implantaire est immédiate. A 6 mois, un contrôle radiographique est réalisé sur les 17 implants posés et indique un gain osseux moyen de  $7,52 \pm 0,8$ mm. Les auteurs concluent que le PRF comme seul matériau de comblement permettrait une régénération osseuse naturelle. **(113)**

### 1.1.2. Fermeture de la fenêtre d'accès

Concernant les sinus lift à voie d'accès latérale, la littérature met en évidence (lors des fermetures des fenêtres d'accès au moyen d'une membrane) une ossification de meilleure qualité dans la région de la fenêtre et du greffon ainsi qu'un taux de survie implantaire augmenté. Cette membrane permet d'éviter une invagination du lambeau à travers la fenêtre d'accès et de stabiliser le greffon.

En 2005, Wallace et coll. indiquent dans une étude qu'il y a suffisamment de preuves scientifiques pour que la membrane soit considérée comme une alternative indispensable à la réussite d'un sinus lift. Il décrit cette herméticité créée autour du greffon comme un « caging effect » qui augmenterait la vascularisation et la corticalisation du matériau osseux. **(125)**

La constitution d'une barrière d'exclusion de la muqueuse vestibulaire est un paramètre essentiel au succès des comblements sinusiens. Les membranes de PRF peuvent donc être indiquées dans cette procédure comme dans l'étude de Simonperi et coll. en 2011 illustrée dans la **Fig. 9**.

Une étude clinique de Gassling considère l'influence de la fermeture de la fenêtre d'accès par des membranes de PRF sur la régénération osseuse. Il réalise 12 sinus lift bilatéraux avec une association de Bio-Oss® et d'os autologue à proportion équivalente. Pour chaque patient, il recouvre aléatoirement les fenêtres d'accès avec d'un cotés une membrane de PRF et de l'autre une membrane conventionnelle de collagène (Bio-Gide®). A 5 mois, les moyennes d'os résiduel et d'os néoformé sont équivalentes. Les auteurs concluent que les membranes de PRF serait significativement aussi efficace que des membranes conventionnelles de collagène. **(37)**

Bosshardt et coll. réalisent une étude similaire avec 8 patients et constatent également aucune différence significative.

Les membranes de PRF serait donc une alternative, moins couteuse et autologue, aux membranes de collagène classiquement utilisées. **(11)**

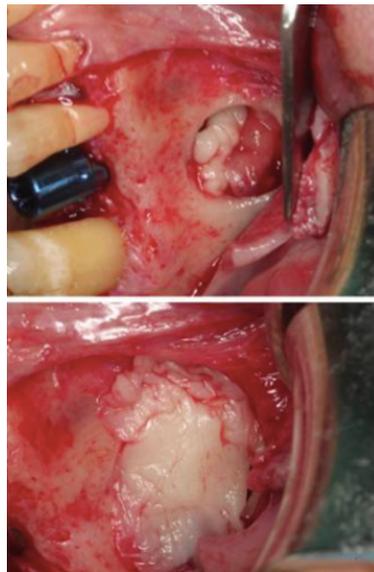


Fig.9. Fermeture d'un fenêtre d'accès lors d'une élévation sinusienne

Source\* : **(75)**

## 1.2. Sinus lift par voie d'accès crestale (Technique de Summers)

L'approche axiale de Summers a été développée afin de simplifier la procédure du sinus lift en évitant l'ouverture chirurgicale de la cavité sinusienne. L'objectif de cette technique est d'utiliser les propriétés ostéogéniques de la membrane de Schneider. Le matériau est poussé au niveau du plancher du sinus par le puits de forage de l'implant. Cette technique est réservée aux greffes de volume réduit. Cette procédure est peu invasive et autorise une implantation simultanée. Elle nécessite cependant une hauteur d'os alvéolaire résiduel suffisante, environ 5-6mm selon Summers.

En 2008, Diss et coll. réalisent une étude sur l'utilisation du PRF dans les sinus lift par accès crestal. Les implants sont posés dans le même temps opératoire. Les auteurs interposent dans l'espace créé entre la membrane de Schneider et le plancher sinusien le caogulum de PRF. Au total, 35 implants Astra® sont posés sur 20 patients : 19 implants de 11mm, 6 implants de 9mm, 5 implants de 8mm et 5 de 13mm. Ces implants sont placés dans une crête de hauteur résiduelle moyenne de 6.5mm. Les auteurs mesurent le gain de niveau osseux à 1 an.

Les résultats obtenus montrent un gain moyen endosinuisien de 3.2mm. Sur une période d'observation d'un an, un seul implant a été perdu. Après 8 semaines de cicatrisation implantaire, les vis de cicatrisation sont placées, les implants tolèrent un torque de vissage de 25N/cm. **(31)**

Selon Diss et coll., les avantages d'une telle procédure sont nombreux :

- pas de site donneur, la chirurgie est donc moins invasive.
- pas de nécessité d'une xéno greffe ou d'un matériau synthétique biocompatible.
- une perforation limitée de la membrane sinusienne peut être traitée en raison de la capacité de guérison de la matrice de fibrine.
- il n'y a pas de risque d'infection sinusienne en cas de pénétration du matériau de greffe dans le sinus.
- le PRF protège la membrane de Schneider des perforations.
- coût amoindri.

Entre novembre 2008 et janvier 2010, une équipe scientifique menée par Toffler et coll. fait poser 138 implants sur 110 patients selon la méthode de Diss. L'os maxillaire résiduel initial se situe entre 4 et 8mm et tous les implants sont posés au minimum à 2mm au delà du plancher sinusien. Les auteurs ont utilisé 6 types d'implants différents (en allant de la seconde molaire à la première prémolaire). Le gain moyen en hauteur osseuse est de 3.4mm (allant de 2.5mm à 5mm). Le temps moyen de cicatrisation est de 5.2 mois (de 1 à 11 mois). Les auteurs totalisent 7 échecs implantaire, chacun des sites a été réimplanté avec succès 4 mois plus tard. Le taux de survie implantaire est estimé à 97.8%.

Les auteurs en concluent que le PRF est un matériau de choix pour les élévations sinusiennes par voie d'accès axiale en comparaison avec les autres types de greffons. En effet, les autres types de greffes utilisées actuellement sont coûteuses, invasives avec un taux de morbidité supérieur. De plus elles nécessitent des temps de cicatrisation supplémentaires. D'autre part, si le greffon dépasse dans le sinus, les risques de sinusites chroniques et d'infection peuvent empêcher une réimplantation future.

Le PRF est un biomatériau peu onéreux et il permet de protéger la membrane sinusienne en cas de légères perforations. De même, il ne présente aucun danger infectieux en cas de dépassement sinusien.

D'autant plus, Toffler et coll. constatent dans leur étude le même taux de gain osseux (3.4mm) que la moyenne retrouvée dans la littérature (entre 3 et 4mm). Les auteurs concluent que la technique de sinus lift par abord crestal avec l'utilisation de caillot de PRF est une technique de choix. **(119)**

En 2014, Mohamed et coll. confirment cette technique avec une série de 3 cas. Il réalise une expansion osseuse horizontale et verticale au niveau incisivo-canin. Un des cas présente une déhiscence osseuse qu'il parvient à combler avec du Bio-Oss® recouvert d'une membrane de PRF. **(76)**

### 1.3. Perforation de la membrane sinusienne

Un des principaux inconvénients lors des procédures d'élévation du plancher sinusien par abord latéral ou axial reste la perforation de la membrane de Schneider. Les perforations, cliniquement décelables se produisent dans 4 à 44% des interventions, toutes techniques confondues. Ce taux est sensiblement supérieur lorsqu'un abord est réalisé à l'aide d'instruments rotatifs (17 à 44% vs 4 à 7% avec des inserts de piézochirurgie Wallace et coll., 2005). Face à une déchirure de la membrane sinusienne, différentes techniques ont été proposées pour fermer la brèche et prévenir la fuite du matériau de comblement dans le sinus, notamment une suture de la muqueuse, un accolement d'une membrane de collagène résorbable, la réalisation d'une poche avec une grande membrane collagénique ou encore la mise en place d'un greffon cortico-spongieux sous la forme d'un toit.

La prise de décision est dépendante de la taille et la localisation de la perforation. Cependant, face à un imprévu, la mise en œuvre de ces techniques apparaît complexe.

La suture de la membrane de Schneider étant aléatoire, la possibilité d'utiliser des membranes de PRF pour colmater une perforation est une alternative séduisante grâce à leur manipulation aisée et leur adhésion directe à la muqueuse sinusienne.

Les résultats de Diss et coll. et de Toffler et coll. proposent une utilisation clinique de PRF sous forme de plug afin de colmater les éventuelles perforations lors d'élévations sinusiennes en voie axiale. De plus, même si du PRF est légèrement projeté dans la cavité sinusienne, il n'a aucun risque de complications.

Dans le protocole établi par Simonpieri décrit plus haut, une membranes de PRF est accolée contre la membrane de Schneider afin de recouvrir des lésions infra-cliniques.

## 2- Réhabilitation implantaire

De nombreuses années de recherche ont été nécessaires pour accepter le concept d'implantation immédiate post-extractionnelle. Cette approche combine les processs de cicatrisation post-extractionnelle avec la phase d'ostéointégration des implants et présente des avantages autant physiologiques que psychologiques. Les limites de l'implantation immédiate post-extractionnelle peuvent désormais être repoussées grâce au PRF.

### 2.1. Implantologie immédiate post-extractionnelle (IPE) (Fig.10)

Selon Simonpieri, le rôle du PRF dans l'implantation immédiate post-extractionnelle se manifeste à plusieurs niveaux :

- accélération de la cicatrisation osseuse et donc du processus d'ostéointégration.
- accélération de l'angiogenèse.
- accélération du contact os néoformé-titane par le biais de la fibronectine et de la vitronectine.
- accélération de la cicatrisation gingivale.
- protection et stabilisation du greffon osseux par la membrane de PRF
- le PRF permet d'éviter la chirurgie muco-gingivale de recouvrement et la traction du lambeau.
- les fragments de fibrine jouent le rôle du liant pour les particules osseuses et permettent d'obtenir un greffon assez compact. **(107,108)**

Simonpieri et Dohan réalisent 4 cas cliniques d'IPE, soit la pose de 9 implants. Ils obtiennent un taux de survie implantaire supérieur à 90%. Le PRF qui est autologue permet d'éviter toutes les sources de complications que peuvent être les membranes biologiques.

Les résultats histomorphométriques au 3ème mois mettraient en évidence une quantité d'os nouveau toujours supérieure à 30 %. **(109)**

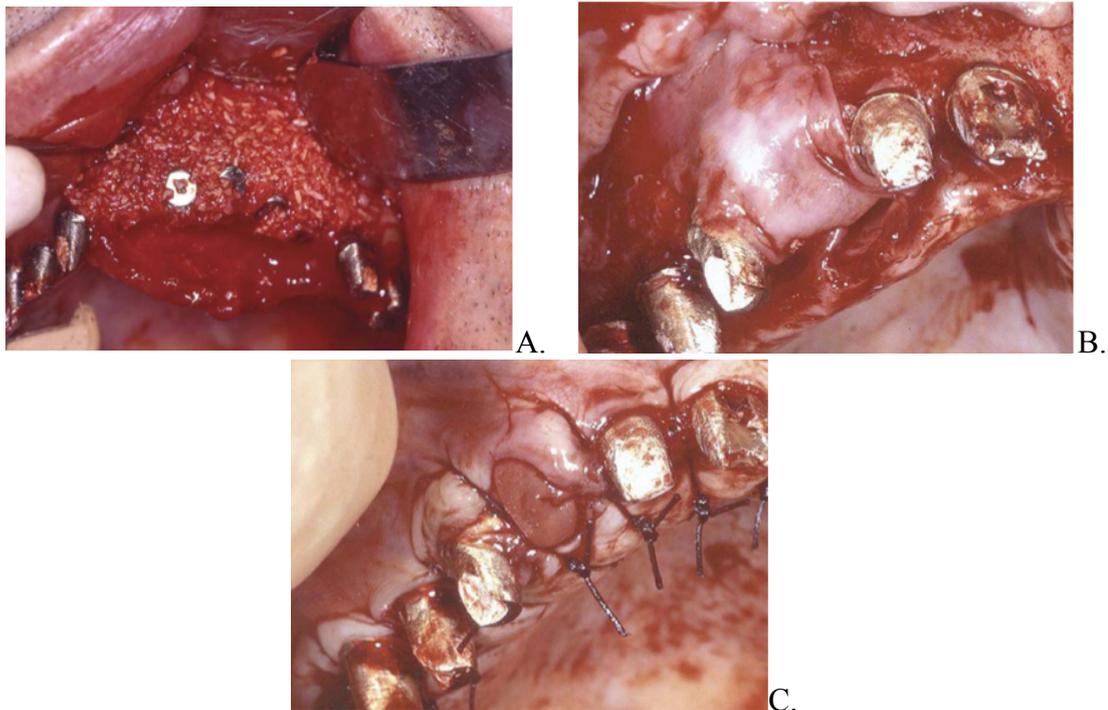


Fig.10. Implantation immédiate à l'aide de PRF // A.Défaut osseux comblé à l'aide de TBF+ PRF en gel. // B.Mise en place d'une membrane de PRF // C.Sutures  
Source\* (109)

En 2013, Marelli réalise une étude rétrospective de 127 IPE sur 59 patients dont 106 implants de 4.5mm sur 52 patients et 21 implants de 3.5mm sur 7 patients. Il montre l'intérêt du PRF dans l'amélioration de la maintenance et la préservation des tissus mous et tissus durs péri-implantaires. Il définit deux limites couramment retrouvées en implantologie : la fermeture du site après extraction et l'ostéointégration. Le PRF permet d'y répondre sans problème. La pose des implants se fait après une extraction atraumatique, environ 3mm plus apical. Le PRF sert de matériau de comblement des alvéoles avant la pose implantaire puis de membrane de couverture du site chirurgical. Les auteurs observent une réussite dans 99.8% des cas. Ils concluent que l'utilisation du PRF aide à la préservation des tissus mous péri-implantaires (papilles) et à la présence d'un os mature. (72)

## 2.2. Implantologie différée

Plusieurs auteurs décrivent l'intérêt du PRF en implantologie différée surtout pour sa capacité à accélérer la cicatrisation.

En 2013, Suttrapreyasri et coll. réalisent 20 extractions bilatérales de prémolaires. Ils comblent aléatoirement une alvéole avec du PRF (groupe test) et l'autre à l'aide d'un caillot sanguin (groupe contrôle). Une évaluation de la cicatrisation au moyen de radiographies et de moulages sont réalisés chaque semaine pendant 2 mois. La résorption horizontale de l'alvéole comblée avec du PRF ( $1.07 \pm 0.31\text{mm}$ ) est significativement inférieure au groupe contrôle ( $1.81 \pm 0.88\text{mm}$ ) lors de la première semaine. Dès la 4ème semaine, les sites comblés avec le PRF sont déjà dans un os stable, alors que le contrôle atteint cette maturité à 8 semaines. Bien que les auteurs indiquent que le groupe test ait montré une cicatrisation osseuse accélérée, à la 8 em semaine, il n'y pas de différence significative dans la résorption osseuse. Le PRF permettrait donc de diminuer le délai de cicatrisation avant la pose d'implant. (112)

Peck et coll. proposent également l'utilisation du PRF seul afin de préserver la hauteur et l'épaisseur de l'os alvéolaire après une extraction. Une partie de la membrane de PRF est découpée en plusieurs morceaux qui sont déposés dans l'alvéole, tandis que l'autre partie est posée contre l'os alvéolaire et recouverte par le lambeau muco-gingival.

Malgré l'exposition permanente du site à l'environnement buccal, l'évolution de la cicatrisation est bonne si bien que la pose d'implant peut être également décidée après 4 semaines. **(83)**

Nazish Alam et coll. insistent sur l'importance d'une cicatrisation accélérée dans la pose implantaire. Il définit une période critique entre les stabilités primaire et secondaire d'un implant. Après 2 à 3 semaines post-intervention, la stabilité implantaire diminue durant la cicatrisation. Cela est dû à la première phase du remodelage, l'os et les débris cellulaires sont résorbés par les ostéoclastes entraînant alors une diminution de la stabilité. Accélérer la cicatrisation reviendrait à diminuer cette période critique où l'implant est le plus vulnérable.

Ils réalisent une étude de cas sur l'implantation d'un patient de 34 ans pour un implant sur 21. Les auteurs utilisent du PRF pour accélérer la phase de cicatrisation. Les résultats de cette étude de cas sont un succès. **(81)**

### 2.3. Réhabilitation implantaire de grande étendue

En réhabilitation implantaire de grande étendue, le PRF peut jouer un rôle clé. La maniabilité de la membrane de PRF et sa quantité disponible permettent au chirurgien de stabiliser facilement son greffon.

En 2009, Simonpieri et coll. réalisent une réhabilitation de grande étendue avec la pose de 11 implants au maxillaire et 5 implants à la mandibule. Lors de l'implantation, les auteurs décrivent un os parfaitement dur et homogène au bout de 3 mois de cicatrisation. L'utilisation de PRF permet un recouvrement total et adéquat des vis implantaires.

Selon les auteurs, les membranes de PRF accéléreraient la cicatrisation de l'incision. De plus, elles augmenteraient la maturation de la gencive kératinisée péri-implantaire. Enfin, le PRF offrirait un meilleur contrôle de l'inflammation. **(107,108)**

## 3- Traitement des péri-implantites

Les péri-implantites sont définies comme une réaction inflammatoire provoquant une perte du tissu osseux entourant un implant fonctionnel. Les lésions péri-implantaires sont souvent asymptomatiques et sont habituellement détectées lors de contrôle périodique au sondage complété d'un cliché radiographique.

Les péri-implantites rétrogrades ou péri-apicales sont quant à elles douloureuses. Les étiologies sont nombreuses : contamination bactérienne lors du forage, existence d'un kyste inflammatoire résiduel ou encore forage sur un os prématuré.

Les péri-implantites sont difficiles à diagnostiquer et engendrent parfois la perte de l'implant.

En 2014, Kutlu et coll. rapportent une étude de cas d'une patiente de 42 ans traitée par une régénération osseuse associée à du PRF pour une péri-implantite péri-apicale récurrente. Le traitement est un succès. **(65)**

Vijayalakshmi et coll. proposent également d'utiliser le PRF mélangé avec des copeaux d'os autogène afin de traiter les pertes osseuses péri-implantaires. Un gain d'épaisseur de l'os alvéolaire est obtenu 6 mois plus tard. Ces copeaux sont récupérés directement de la fraise-forêt du contre-angle ou en utilisant un filtre à os monté sur le dispositif d'aspiration. **(124)**

Qi Li parvient en 2013 à fermer une déhiscence entre l'implant et l'alvéole sur deux patients dans une étude de cas. Il associe le PRF à du Bio-oss. L'intégration est parfaite à 3 mois. Son équipe réalise des régénérations osseuses péri-implantaire avec un gain osseux de l'ordre de 5.4 mm au niveau du secteur incisivo-canin et de 4.9 mm au niveau molaire. L'os néoformé est radio-opaque et contient des trabécules osseuses. **(67)**

Ces études de cas montrent que le PRF serait un matériau de choix dans la gestion des péri-implantites que celles-ci soient péri-implantaires ou péri-apicales.

#### IV- SYNTHÈSE DES INDICATIONS DU PRF : TABLEAU RÉCAPITULATIF

Formes du PRF :	Indications en Odontologie :
<p>➤ <b>Gel</b> (associé ou non à un substitut osseux)</p>	<p><b>Chirurgie Orale :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Comblement des alvéoles après une extraction</li> <li>✓ Prévention des alvéolites</li> <li>✓ Comblement après énucléation d'une lésion péri-apicale</li> <li>✓ Traitement des ostéonécroses liées aux biphosphonates</li> <li>✓ Prévention du risque hémorragique lié à une extraction / hémostase</li> </ul> <p><b>Parodontologie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Reconstruction papillaire</li> <li>✓ Comblement des lésions infra-osseuses comme unique matériau</li> <li>✓ Comblement des lésions infra-osseuses associé à un substitut osseux</li> <li>✓ Comblement des lésions endo-parodontales</li> </ul> <p><b>Implantologie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Élévation du plancher sinusien par voie d'accès latérale</li> <li>✓ Comblement de déficit osseux en IIFE</li> <li>✓ Comblement de déficit osseux en implantologie différée</li> <li>✓ Traitement des péri-implantite</li> </ul>
<p>➤ <b>Membrane</b></p>	<p><b>Chirurgie Orale :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Régénération Osseuse Guidée</li> </ul> <p><b>Parodontologie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Régénération Osseuse Guidée</li> <li>✓ Régénération Tissulaire Guidée</li> <li>✓ Recouvrement des récessions gingivales</li> <li>✓ Recouvrement d'une lésion endo-parodontale</li> </ul>
	<p><b>Implantologie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Régénération Osseuse Guidée</li> <li>✓ Régénération Tissulaire Guidée</li> <li>✓ Élévation du plancher sinusien par voie d'accès latérale</li> <li>✓ Élévation du plancher sinusien par voie d'accès crestale</li> <li>✓ Fermeture de la fenêtre d'accès au sinus</li> <li>✓ Perforation de la membrane sinusienne</li> <li>✓ Fermeture du site chirurgical après implantation</li> </ul>
<p>➤ <b>Bouchon/plug</b></p>	<p><b>Chirurgie Orale :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Comblement des alvéoles après une extraction / hémostase</li> <li>✓ Prévention des alvéolites</li> <li>✓ Prévention du risque hémorragique lié à une extraction</li> </ul> <p><b>Parodontologie :</b> ∅</p> <p><b>Implantologie :</b> ∅</p>

Tab.6. Tableau récapitulatif des différentes indications du PRF en Odontologie par formes cliniques utilisées.

# PARTIE III : DISCUSSION

## I- ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

La recherche des articles scientifiques a été menée suivant la base de données Pubmed. Les mots-clés ont été : Platelet-rich Fibrin, Implantology, Oral Surgery, Periodontology, Choukroun's PRF. Ils ont été associés et combinés entre eux dans le but d'affiner notre recherche et restreindre ainsi le nombre d'articles.

Nous nous sommes également inspirés de la rubrique « Publications » du site Process for PRF® qui répertorie tous les articles traitant du PRF de 2009 jusqu'à nos jours.

On retient 48 études qui s'intéressent aux indications du PRF en odontologie. Les études les plus pertinentes qui traitent du PRF et de ses indications en chirurgie orale, parodontologie et implantologie sont analysées afin de mettre en évidence les manquements et les biais présents actuellement dans les articles scientifiques. En effet, il convient de faire dans cette thèse un état des lieux précis des données littéraires existantes à ce jour concernant le PRF. Après l'analyse complète de chaque étude, nous avons défini le grade de recommandation de chacune d'entre elles grâce à la classification de la Haute Autorité de Santé de 2013. (Annexe 1)

Cette analyse qualitative permet d'une part de faire la synthèse des nombreuses indications cliniques du PRF dans différents domaines de l'odontologie.

D'autre part, elle met en valeur les études les plus pertinentes et détermine la puissance scientifique des articles.

Ainsi, l'objectif de notre travail est de cibler les indications odontologiques où le PRF aurait un intérêt légitime.

### 1- Études in vitro

#### 1.1. Limites des études in vitro

L'insolubilité de la fibrine entraîne une impossibilité de dosage des cytokines présentes dans la membrane du PRF. Les études in vitro réalisées sur des dosages de facteurs de croissance présentent ainsi pour la plupart un biais important. Des auteurs tels Choukroun et coll. (2006) vantent les mérites du PRF en le considérant comme un matériau bioactif. L'intérêt du PRF est basé sur l'incorporation intime des cytokines au sein des mailles de fibrine permettant leur relargage progressif à mesure de la fibrinolyse. Cependant, cette hypothèse est à ce jour non vérifiée.

#### 1.2. Analyse des études in vitro

Au cours de notre travail, les études in vitro analysées nous ont servi à établir les bases fondamentales et les effets biologiques du PRF. Cependant, les études *in vitro* réalisées dans le cadre des indications cliniques ont été volontairement mises de côté pour leur faible pertinence scientifique.

Un seul article a retenu notre attention. Il s'agit d'une étude s'intéressant à l'utilisation du PRF comme alternative biologique à la réimplantation d'une dent avulsée suite à un trauma.

<b>Réimplantation d'une dent avulsée suite à un trauma :</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de dents</b>	<b>Moyens d'évaluation //Paramètres évalués (PE)</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
HIREMATH H. et coll. 2014	Etude <i>in vitro</i>	Evaluer le potentiel de survie des cellules du ligt. parodontal plongées dans une solution de PRF+PPP vs PPP seul.	30	Etude <i>in vitro</i> // PE : - cellules du ligt. parodontal viables.	45 min	Association PRF+PPP : Nombre de cell. ligt. viables plus important.

Tab.7. Tableau récapitulatif de l'étude *in vitro* traitant de l'utilisation du PRF dans le cadre d'une réimplantation d'une dent avulsée suite à un trauma.

Les résultats constatés dans cette étude *in vitro* sont encourageants et en faveur du PRF. Ils démontrent que le PRF (biomatériau contenant de nombreux facteurs de croissance) stimulerait et préserverait la viabilité des cellules du ligament parodontal dans le cadre d'une dent avulsée-réimplantée.

Malgré cette conclusion ambitieuse, nous sommes en droit de nous demander si cette étude « théorique » pourrait s'appliquer en pratique courante dans un cabinet dentaire. En effet, il se pourrait que les temps de prélèvement + centrifugation combinés au temps de trempage de la dent dans la solution de PRF+PPP (correspondant environ à 1 heure) soient beaucoup trop long dans un exercice pratique. Ne serait-ce pas plus simple de réimplanter une dent avulsée le plus rapidement possible après un trauma lorsque cela est possible ?

Pour que ce protocole devienne une référence thérapeutique en terme d'avulsion/réimplantation, des études cliniques randomisées contrôlées sont nécessaires.

## **2- Études sur le modèle animal**

### **2.1. Limites du modèle animal**

Après analyse de la littérature, on distingue plusieurs études réalisées chez l'animal. Or, ces différents modèles sont contestables car difficilement transposables à l'homme. En 2010, Dohan et coll. expliquent que pour réaliser du PRF de qualité, certains paramètres doivent être respectés. Le prélèvement doit être rapide et la quantité suffisante.

Or, pour certains animaux de petite taille (par exemple le lapin), cette étape, même faite par un vétérinaire spécialisé est difficile et lente, ce qui entraîne un début de coagulation avant la centrifugation. Chez les modèles de petites tailles, le prélèvement est limité en quantité, sachant qu'on ne peut pas prélever plus de 10% du volume sanguin total (qui met environ 2 semaines à se régénérer).

Dohan et coll. expliquent donc que pour pouvoir étudier le PRF sur modèle animal, ces derniers doivent avoir une pression sanguine et un volume sanguin suffisant. Ainsi, les chèvres et les chiens sont à privilégier aux lapins, souris et rats. Toutes les études sur petits animaux ne sont donc pas exploitables. Or jusqu'à maintenant, des études sur modèle animal de petites tailles sont encore menées.

## 2.2. Analyse des études sur modèle animal

Si l'on tient compte des restrictions de Dohan et coll. datant de 2010, la seule étude exploitable est celle de Roy et coll. sur le porc mais elle ne concerne pas les indications en odontologie (traitement des ulcères chroniques).

Les expérimentations sur modèle animal ont été volontairement mises de côté au cours de notre travail.

## 3- Études cliniques en chirurgie orale

Notre travail sur l'intérêt du PRF en chirurgie orale repose sur 13 articles. Deux articles seulement nous offrent un niveau de preuve scientifique de niveau 2. Les autres articles présentent un faible niveau de preuve scientifique (niveau 3 et 4).

### 3.1. Tableaux récapitulatifs des études cliniques

<b>Comblement post-extractionnel des alvéoles :</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Moyens d'évaluation //paramètres évalués (PE)</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
BARONE A. et coll. 2014	Étude de cohorte prospective Niveau B	Évaluer l'efficacité du PRF associé à une xénogreffe et une membrane de collagène.	33	Examen clinique // PE : - hauteur de la gencive kératinisée. - niveau des tissus mous.	12 mois	Amélioration significative de la hauteur de gencive kératinisée et du niveau des tissus mous au fil du temps.
SINGH A. et coll. 2012	Étude comparative Niveau C	Comparer l'efficacité du PRF (test) vs. alvéole non comblée (ctrl).	20	Evaluation de la douleur, charting paro. et radio. // PE : - cicatrisation des tissus mous et durs. - douleur post-op.	3 mois	Amélioration significative de la cicatrisation tissulaire dans le test vs. ctrl. Douleur post-op. diminuée (test).
ZHAO J-H et coll. 2011	Étude de cas Niveau C	Évaluer les caractéristiques histologiques du PRF	1	Examen clinique et histologique // PE : - cicatrisation tissulaire.	3 mois	Influence positive sur la cicatrisation tissulaire.

Tab.8. Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le comblement post-extractionnel des alvéoles.

Concernant le comblement post-extractionnel des alvéoles, trois études cliniques ont attiré notre attention. Une étude de niveau 2 réalisée par Barone et coll. met en évidence plusieurs arguments sur l'intérêt du PRF en incluant une homogénéité des données, une taille d'échantillon moyenne et des résultats positifs favorables.

Cependant pour confirmer les résultats obtenus, il faudrait un nombre de patients plus important, une période de suivi plus longue ainsi qu'une comparaison avec un groupe témoin afin de démontrer l'intérêt du PRF par rapport à d'autres matériaux.

Les deux autres études sont des études de niveau 3 comportant des biais importants. Les tailles d'échantillon faibles et les périodes de suivi très courtes ne permettent pas d'affirmer et conclure sur les résultats obtenus.

L'étude de cas menée par Zhao et coll. est intéressante concernant l'évaluation des caractéristiques histologiques mais il n'y a pas de comparaison avec un groupe contrôle. Il nous est donc impossible de spécifier les avantages apportés par le PRF.

<b>Prévention des alvéolites :</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Moyens d'évaluation// paramètres évalués (PE)</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
HOAGLIN D-R et coll. 2013	Étude rétrospective Niveau C	Comparer l'efficacité du PRF (test) vs. alvéole laissée vide (ctrl).	200 // 400 dents extraites	Examen clinique // PE : - alvéolite.	NR	Groupe test : 2 alvéolites/ 200 sites (1%). Groupe ctrl : 19 alvéolites/ 200 sites (19%).

Tab.9. Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans la prévention des alvéolites.

Une étude comparative de niveau C s'intéresse aux avantages du PRF dans la prévention des alvéolites. Elle est basée sur un échantillon de taille importante. Cependant, l'étude est limitée par de nombreux biais. En effet, l'âge des patients est inférieur à 30 ans, les maladies systémiques (tels que le diabète) ainsi que la position ou difficulté de la dent à extraire composent un échantillon peu homogène et influencent donc les résultats.

De plus, la comparaison se fait entre deux groupes différents, pourquoi la comparaison ne s'opère-t-elle pas au sein d'un même patient (un côté test vs. un côté contrôle) ?

<b>Chirurgie péri-apicale :</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Moyens d'évaluation// paramètres évalués (PE)</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
HIREMATH H. et coll. 2014	Étude de cas Niveau C	Analyse radio. de l'efficacité du PRF + hydroxy-apatite.	1	Examen clinique et radio. (CT-scan). // PE : - densité radio. du comble-ment osseux.	18 mois	Comblement osseux dense observé au scanner.
SHIVASHAN -KAR V-Y et coll. 2013	Étude de cas Niveau C	Evaluer l'efficacité du PRF + hydroxy-apatite.	1	Examen clinique et radio. // PE : - densité radio. du comble-ment osseux.	24 mois	Comblement osseux dense observé au scanner.
SHUBHASHI -NI N. et coll. 2013	Étude de cas Niveau C	Evaluer le potentiel régénératif du PRF	1	Examen clinique et radio. // PE : - densité radio. du comble-ment osseux - douleur et œdème post-op.	9 mois	Comblement osseux dense mis en évidence à la radio. Diminution des douleurs et œdème post-op.

Tab.10. Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le cadre de la chirurgie apicale.

Concernant la chirurgie péri-apicale, 3 études cliniques ont retenu notre attention. Ce sont 3 études de faible niveau de preuve. Les résultats obtenus permettent de tirer des conclusions uniquement au niveau radiologique. Aucune recherche histologique n'est effectuée dans ces 3 cas.

Des études mieux contrôlées comportant des échantillons de plus grande taille, une période de suivi plus longue ainsi qu'une étude histologique sont nécessaires afin d'examiner la nature du tissu nouvellement formé comblant la lésion au long terme.

<b>Patients à risques:</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Moyens d'évaluation //Paramètres évalués (PE)</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
KIM J-W. et coll. 2014	Étude prospective Niveau C	Évaluer l'utilisation du PRF dans le traitement de l'ONMLB	34	Examen clinique // PE : - cicatrisation tissulaire	4 mois	Résolution : - complète : 77% - retardée : 18% - non constatée : 6%
SAMMAR-TINO G. et coll. 2011	Série de cas Niveau C	Évaluer le potentiel du PRF comme matériau hémostatique	50 (168 dents)	Examen clinique // PE : - hémostase	2 heures	Hémostase : - acceptable : 76% - léger saignement : 20% - complications : 4%

Tab.11. Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans la prise en charge des patients à risques.

Concernant l'intérêt du PRF et la prise en charge des patients à risques, seuls 2 articles (à faible niveau de preuve) ont été trouvés. Ils portent sur le risque hémorragique et le traitement des ONMLB. Les résultats obtenus sont favorables et très encourageants.

Malgré cela, des recherches plus approfondies et mieux contrôlées doivent être menées pour valider ces approches thérapeutiques. Cela nécessite donc des échantillons de plus grande taille et des études randomisées.

En pratique quotidienne en cabinet dentaire, le PRF est utilisé dans la prise en charge d'autres types de patients à risques tels que les fumeurs, les patients immuno-déprimés et chez les patients atteints de maladies systémiques. Chez ces patients, les délais de cicatrisation sont augmentés. Le PRF, en tant que facilitateur de cicatrisation, est recommandé et utilisé par certains dentistes. Cependant, lors de notre recherche bibliographique, nous n'avons trouvé aucune publication sur ces trois types de risques se rapportant aux indications en odontologie.

### 3.2. Analyse

Malgré des approches thérapeutiques diverses et des résultats favorables et encourageants, l'intérêt du PRF en chirurgie orale n'est pas scientifiquement prouvé.

La faiblesse scientifique des articles publiés ne permet pas de statuer ou prouver l'intérêt du PRF dans ce domaine. Des études approfondies mieux contrôlées et randomisées sont nécessaires. De plus, des évaluations histologiques sont fondamentales pour connaître l'apport du PRF dans la cicatrisation tissulaire par rapport à d'autres matériaux.

#### 4- Étude cliniques en parodontologie

Notre travail sur l'intérêt du PRF en parodontologie repose sur 15 articles. Lors de notre analyse bibliographique, une étude de niveau 1 est remarquée. Trois articles nous offrent un niveau de preuve intermédiaire. Les autres articles présentent un faible niveau scientifique (niveau 3 et 4).

##### 4.1. Tableaux récapitulatifs des études cliniques

<b>ROG/RTG :</b>						
<b>Référence</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Moyens d'évaluation// Paramètres évalués (PE)</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
MONTA-NARI M. et coll. 2013	Etude de cas Niveau C	Evaluer le potentiel de régénération guidée des Mb. de PRF.	1	Examen clinique et radio. (CBCT) // PE : - cicatrisation tissus mous et durs.	4 mois	Epithélisation rapide. Mb de PRF se résorbe vite.

Tab.12. Tableau de l'étude clinique traitant de l'utilisation du PRF dans le cadre de la ROG-RTG.

Le seul article concernant le potentiel du PRF en régénération guidée présente un niveau de preuve très faible. L'étude est très fortement biaisée. En effet, il s'agit d'une étude de cas et la période de suivi est très faible. De plus, aucune étude histologique n'est réalisée. Les auteurs concluent enfin que l'association du PRF avec une membrane de collagène apporterait de meilleurs résultats.

Afin de statuer sur l'intérêt du PRF en termes de régénération guidée, des études comparatives approfondies sont donc nécessaires afin d'évaluer l'apport d'une membrane de PRF associée ou non à une membrane de collagène.

<b>Récessions gingivales :</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Moyens d'évaluation//paramètres évalués (PE)</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
AROCA S. et coll. 2009	Etude comparative Niveau C	Comparer l'efficacité Mb. PRF+LDCM (test) vs. LDCM seul (ctrl).	20	Analyse clinique, charting paro. // PE : - profondeur des poches. - hauteur de la récession - niveau d'attache - épaisseur du tissu kératinisé et ging.	6 mois	Différence significative : - épaisseur gingivale (test) - niveau d'attache (ctrl) Pas de différence significative : - profondeur des poches. Recouvrement rad. inférieur pour test.
DEL CORSO M. et coll. 2009 (Réponse à AROCA S. et coll. 2009).	Etude comparative Niveau C	Comparer l'efficacité Mb. PRF+LDCM (test) vs. LDCM seul (ctrl).	NR*	NR*	6 mois	Amélioration significative : - phase pré-coce de cicatrisation. - biotype ging. plus épais et stable.
JANKOVIC S. et coll. 2010	Etude comparative Niveau C	Comparer l'efficacité Mb. PRF+LDC (test) vs. DMA+LDC (ctrl).	20	Analyse clinique, charting paro. // PE : - hauteur de la récession ging. - épaisseur du tissu kératinisé. - profondeur des poches. - douleur post-op.	12 mois	Pas d'avantages cliniques du groupe test par rapport au groupe ctrl. Le groupe ctrl montre un taux de succès sup. concernant l'augmentation de l'épaisseur du tissu kératinisé.
JANKOVIC S. et coll. 2012	Essai clinique randomisé Niveau B	Comparer l'efficacité PRF+LDC (test) vs. GTC+LDC (ctrl).	15	Analyse clinique, charting paro. // PE : - hauteur de la récession. - épaisseur du tissu kératinisé. - niveau d'attache. - profondeur des poches paro.	6 mois	Ctrl > test pour le recouvrement rad.
THAMARAI-SELVAN M. et coll. 2015	Etude comparative Niveau C	Comparer l'efficacité Mb. PRF+LDC (test) vs. LDC seul (ctrl).	20	Analyse clinique, charting paro. // PE : - hauteur de la récession ging. - profondeur des poches paro. - niveau d'attache - épaisseur du tissu kératinisé et gingival.	6 mois	Pas de différence significative entre les 2 groupes (sauf augmentation de l'épaisseur ging.). Pas d'avantages du PRF pour le recouvrement rad.

Tab.13. Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le traitement des récessions gingivales.

Concernant les récessions gingivales, 5 articles retiennent notre attention, 4 sont de niveaux C.

Trois études s'intéressent à comparer l'efficacité du PRF associé à un LDC vs. un LDC (modifié ou non) seul. Les conclusions sont équivalentes dans les 3 études. En effet, les auteurs ne constateraient pas de différence significative en faveur du PRF concernant le recouvrement radiculaire et la réduction de la profondeur des poches. Idem dans une étude comparant le PRF+LDC vs. DMA+LDC, les résultats obtenus sont en faveur du groupe contrôle.

L'intérêt du PRF dans cette technique permettrait seulement une augmentation de l'épaisseur gingivale et d'obtenir un biotype plus stable.

Ces résultats demeurent cependant à confirmer avec des études randomisées et mieux contrôlées.

Dans un essai randomisé comparant l'efficacité du PRF+LDC vs. GTC+LDC, les conclusions amènent au même constat. La greffe de tissu conjonctif associée à un LDC serait plus efficace que le PRF+LDC en terme de recouvrement radiculaire.

Les durées de suivi post-opératoires et les tailles d'échantillon étant trop réduites, d'autres études son néanmoins nécessaires pour affirmer et confirmer de tels résultats.

<b>Reconstruction des papilles :</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Moyens d'évaluation/ paramètres évalués (PE)</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
ARUNACHA-LAM L-T. et coll. 2012	Etudes de cas Niveau C	Étudier l'utilisation du PRF dans la reconstruction papillaire.	1	Examen clinique, charting paro // PE : - régénération tissulaire	6 mois	Améliorations cliniques dans la gestion papillaire et maturation tissulaire.

Tab.14. Tableau de l'étude clinique traitant de l'utilisation du PRF dans la reconstruction papillaire.

Une seule étude (de niveau faible) fortement biaisée rapporte les bénéfices du PRF dans la reconstruction papillaire. Scientifiquement, il est donc impossible pour le moment d'évaluer l'apport du PRF dans cette approche thérapeutique.

<b>Lésions infra-osseuses :</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Moyens d'évaluation/ paramètres évalués (PE)</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
BANSAL C. et coll. 2013	Etude comparative non randomisée contrôlée Niveau B	Comparer l'efficacité du PRF+DFDBA (test) vs. DFDBA seul (ctrl).	10	Analyse clinique, charting paro. et radio. // PE : - profondeur des poches paro. - hauteur de la récession ging. - niveau d'attache - densité radio. du comblement osseux.	6 mois	Test : Réduction de la profondeur des poches. gain d'attache clinique. comblement osseux du défaut significatif à la radio.
CHANG Y-C. et coll. 2011	Etude de cas Niveau C	Evaluer l'efficacité du PRF comme seul matériau.	1	Analyse clinique, charting paro. et radio. // PE : - profondeur des poches paro. - niveau d'attache - densité radio. du comblement osseux.	6 mois	Réduction de la profondeur des poches, gain d'attache clinique, comblement osseux du défaut significatif à la radio.
PANDA S. et coll. 2014	Etude de cas Niveau C	Evaluer l'efficacité du PRF associé à une xéno greffe	1	Analyse clinique, charting paro. et radio. // PE : - profondeur des poches paro. - niveau d'attache - densité radio. du comblement osseux.	6 mois	Réduction de la profondeur des poches gain d'attache clinique, comblement osseux du défaut significatif à la radio.
ROSAMMA J. et coll. 2012	Etude comparative non randomisée contrôlée Niveau B (étude incluse dans la méta-analyse)	Comparer l'efficacité du PRF + débridement (Test) vs. débridement seul (ctrl).	15	Analyse clinique, charting paro. et radio. // PE : - profondeur des poches paro. - niveau d'attache - hauteur de la récession ging. - densité radio. du comblement osseux. - cicatrisation des tissus mous - douleur post-op	12 mois	Réduction significative de la profondeur des poches paro (test). Gain d'attache (test). Cicatrisation des tissus mous de meilleure qualité (test). Diminution de la douleur post-op (test)
SAMBHAV J. et coll. 2014	Etude de cas Niveau C	Evaluer l'efficacité du PRF + $\beta$ -TCP + LDC.	1	Analyse clinique, charting paro. et radio. // PE : - profondeur des poches paro. - atteinte de furcation de grade II. - niveau d'attache. - densité radio. du comblement osseux.	9 mois	Gain d'attache. Efficace dans la gestion de la récession ging. Et du défaut de furcation.
SHAH M. et coll. 2014	Méta-analyse (5 études) Niveau A	Déterminer l'efficacité clinique et radio. du PRF comparé au débridement sous lambeau seul.	//	Analyse clinique, charting paro. et radio. // PE : - profondeur des poches paro. - niveau d'attache - hauteur de la récession ging. - densité radio. du comblement osseux.	//	Amélioration significative de tous les paramètres évalués.

Tab.15. Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans la gestion des lésions infra-osseuses.

L'apport du PRF dans la gestion des lésions infra-osseuses est bien documenté. En effet, 6 études sont répertoriées dans notre analyse. Une étude de niveau intermédiaire et une méta-analyse s'intéressent à l'efficacité du PRF dans le traitement des LIA.

Trois études (dont une étude comparative non randomisée contrôlée de niveau B) évaluent l'efficacité du PRF associé à différents types de substituts osseux (allogreffe, xéno greffe, matériau alloplastique). Les résultats obtenus sont équivalents dans les 3 études. En effet, il est constaté une diminution significative de tous les paramètres évalués.

Cependant, ces conclusions ne peuvent pas être confondues car elles ne comparent pas les mêmes matériaux et une seule étude permet une comparaison avec un groupe témoin. De plus, les échantillons et les périodes de suivi sont faibles.

Une étude à fort niveau de preuve scientifique (Shah et coll.) permettrait uniquement de mesurer l'efficacité du PRF seul en le comparant au débridement sous lambeau. Les résultats obtenus sont favorables à l'apport du PRF. En effet, les auteurs constatent une amélioration de tous les paramètres évalués.

<b>Lésions endo-parodontales :</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Moyens d'évaluation// paramètres évalués (PE)</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
GOYAL L. 2014	Etude de cas Niveau C	Évaluer l'efficacité du PRF+matériau alloplastique.	1	Examen clinique, charting paro et radio. // PE : - profondeur des poches paro. - comblement osseux	12 mois	Diminution de la profondeur des poches paro. Mise en évidence radio. d'un comblement néo-osseux.
KARUNAKAR P. et coll. 2014	Série de cas Niveau C	Évaluer le rôle du PRF sur la cicatrisation tissulaire.	2	Examen clinique, charting paro et radio. // PE : - profondeur des poches paro. - cicatrisation osseuse.	9 mois	Diminution de la profondeur des poches paro. Mise en évidence radio. d'une néoformation osseuse.

Tab.16. Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le traitement des lésions endo-parodontales.

Seulement 2 études cliniques de niveau C rapportent l'efficacité du PRF dans le traitement des lésions endo-parodontales. L'interprétation des résultats de ces deux études est donc à considérer avec précaution. En effet, aucune évaluation histologique n'est réalisée afin de confirmer la régénération tissulaire. De plus, il faudrait consolider les résultats avec des études comportant des périodes de suivi plus longue et échantillons de taille plus importante. Enfin, l'absence de comparaison avec un groupe témoin limite fortement la valeur scientifique de ces résultats.

## 4.2. Analyse

En parodontologie, l'intérêt du PRF n'est pas toujours scientifiquement prouvé malgré de nombreuses approches thérapeutiques. Seule une étude à fort niveau de preuve est rapportée, elle concerne le traitement des lésions infra-osseuses. Les résultats obtenus sont très encourageants.

Il reste cependant à approfondir les études existantes afin de mieux évaluer l'intérêt du PRF dans les autres thérapeutiques parodontales dont les publications restent faibles scientifiquement parlant.

## 5- Études cliniques en implantologie

Notre travail sur l'intérêt du PRF en implantologie repose sur 20 articles. Deux articles seulement nous offrent un niveau de preuve scientifique de niveau 2. Les autres articles présentent un faible niveau de preuve scientifique (niveau 3 et 4).

### 5.1. Tableaux récapitulatifs des études cliniques

<b>Sinus lift par voie latérale (Caldwell-Leduc) :</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients //nombre d'impl.</b>	<b>Moyens d'évaluation</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
BOLUKBASI N. et coll. 2015	Etude prospective Niveau C	Comparer le gain osseux moyen xéno greffe + PRF vs xéno greffe + Mb. coll.	25 // 66	Analyse radio. et histomorphologique.	NR	Pas de différence significative sur le gain osseux.
CHOU-KROUN J. et coll. 2006	Etude prospective contrôlée Niveau C	Evaluer le potentiel du PRF associé à de l'allogreffe (TBF) dans la diminution du temps de cicatrisation.	9	Analyse histologique.	8 mois	Association de PRF et de TBF permet une réduction du temps de cicatrisation à 4 mois.
MAZOR et coll. 2009	Série de cas Niveau C	Evaluer le potentiel du PRF seul dans l'élévation du plancher sinusien.	20 // 41	Analyse radio.	6 mois	Taux de survie impl. 100%. Gain osseux moyen 10,14±0,9mm.
SIMONPIERI A. et coll. 2012	Etude prospective contrôlée Niveau C	Evaluer le potentiel du PRF associé à de l'allogreffe dans l'élévation du plancher sinusien.	20 // 184	Analyse radio.	25 mois	Taux de survie impl. 100%. Gain osseux moyen 10,14±1,2mm.
TAJIMA N. et coll. 2013	Série de cas Niveau C	Evaluer le potentiel du PRF seul dans l'élévation du plancher sinusien.	6 // 17	Analyse radio. 3D.	6 mois	Taux de survie impl. 100%. Gain osseux moyen 7,52±0,8mm Gain osseux en densité : 323±156,2 HU (Hounsfield Units)
ZHANG Y. et coll. 2012	Série de cas Niveau C	Evaluation de la régénération osseuse sinusienne du PRF associé au Bio-oss® comparé au PRF seul.	10 // 11	Examen clinique et radio.	6 mois	Pas de différence significative entre l'effet du PRF seul et le PRF associé au Bio-oss®.

Tab.17. Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le cadre des élévations sinusiennes par voie latérale.

Sur les 6 articles retenus concernant l'élévation de sinus par voie latérale, nous avons deux études prospectives contrôlées, trois séries de cas sans témoin et une étude retrospective.

Zhang et coll. a comparé Bio-Oss versus Bio-Oss + PRF chez dix patients (11 sinus) sans mettre en évidence de différence clinique, radiologique ou histologique entre les deux groupes. Choukroun a comparé six sinus comblés avec un substitut osseux (FDBA) avec trois sinus sans PRF. Le premier groupe fait l'objet d'une biopsie à quatre mois et le second à huit mois. L'aspect histologique était identique amenant l'auteur à conclure que les PRF réduisaient de moitié le temps de cicatrisation. Il aurait été tout de même plus logique de comparer l'aspect histologique des biopsies à 4 mois pour les deux groupes afin d'y montrer une différence significative. Les trois séries de cas ont exploré les PRF seuls ou en association avec divers substituts osseux ou avec de l'os autologue.

Toutes concluaient à un gain de hauteur osseuse variant de 7,2 à 10,4 mm, sans groupe témoin. L'étude comparative de Bolukbasi indique que le PRF présente des résultats similaires aux membranes conventionnelles de collagène lorsqu'elles sont utilisées comme matériaux de comblement en association avec du Bio-Oss.

<b>Fermeture de la fenêtre d'accès :</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Moyens d'évaluation</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
BOSS-HARDT D. et coll. 2014	Etude prospective contrôlée Niveau C	Comparer les membranes de PRF et les membranes de collagène	12	Etude histomorphologique	12 mois	Moyenne d'os néoformé : 17% (mb PRF) // 17,2% (mb coll) Moyenne d'os résiduel : 15,9% (mb PRF) et 17,3% (mb coll). Pas de différence significative de % osseux néoformés pour les 2 groupes.
GASSLING V. et coll. 2012	Etude prospective contrôlée Niveau C	Comparer les membranes de PRF et les membranes de collagène	8	Etude histomorphologique	11 mois	Moyenne d'os néoformé : 21,2% et 34,1% (mb coll) // 17,4% et 37,8% (mb PRF). Pas de différence significative de % osseux néoformés pour les 2 groupes.

Tab.18. Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le cadre de la fermeture de la fenêtre d'accès.

Deux études prospectives comparent les membranes de PRF aux membranes de collagène. Gassling et Bosshardt ont les mêmes conclusions. Les membranes de PRF apposées sur la fenêtre d'accès ne semblent pas améliorer le gain osseux de l'élévation sinusienne. Gassling parvient même à randomiser son étude.

<b>Sinus lift par voie crestale (Summers) :</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients // nombre d'impl.</b>	<b>Moyens d'évaluation</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
DISS A. et coll. 2008	Série de cas Niveau C	Utilisation du PRF seul comme matériau de comblement.	20 // 35	Analyse radio.	12 mois	Taux de survie impl. 97,1%. Gain osseux moyen 3,2mm. Temps moyen de cicat. : 2 à 3 mois.
JUMSHAD B. et coll. 2014	Série de cas Niveau C	Utilisation du PRF+Bio-oss® comme matériaux de comblement.	3 // 3	Analyse radio.	12 mois	Taux de survie impl. 100%.
TOFFLER M. et coll. 2010	Série de cas Niveau C	Utilisation du PRF seul comme matériau de comblement.	110 // 138	Analyse radio.	24 mois	Taux de survie impl. 97,8%. Gain osseux moyen : 3,4mm Temps moyende cicat. : 4 mois.

Tab.19. Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le cadre des élévations sinusiennes par voie crestale.

Concernant l'élévation de sinus par voie axiale, les études de Toffler et de Diss présentent à elles deux un échantillonnage et un suivi intéressant (1 à 2 ans). Elles permettent de présumer scientifiquement que l'utilisation du PRF lors des sinus lift par voie axiale est un matériau de choix. Il serait cependant intéressant d'opposer le PRF aux différents autres biomatériaux ou greffes autogènes afin d'évaluer son réel intérêt. En effet, les articles concluent sur un gain osseux moyen allant de 3,2 à 3,4mm sans groupe témoin.

<b>Implantologie immédiate :</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients // nombre d'impl.</b>	<b>Moyens d'évaluation</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
MARELLI M. et coll. 2013	Etude de cohorte Niveau B	Evaluer l'intérêt du PRF dans la préservation des tissus mous et durs péri-impl.	59 // 127	Analyse radio. 3D et histologique	24 mois	Taux de survie implantaire : 99,8%. Perte osseuse de 0,4 à 1,7mm Perte papillaire de 0,4±0,3mm.
SIMONPIERIA . et coll. 2005	Série de cas Niveau C	Intérêt du PRF dans l'IIPE	4 // 9	Analyse histologique	NR	Taux de survie implantaire : 90%. Os néo-formé > 30% au 3 <sup>ème</sup> mois.

Tab.20. Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF en implantologie immédiate.

Le nombre d'étude et la faiblesse de leurs niveaux de preuves ne permettent pas de se prononcer sur un éventuel intérêt du PRF dans les implantations immédiates post extractionnelles. L'étude de Marelli, qui présente un échantillonnage intéressant, suppose que l'utilisation de PRF dans les IPPE présente peu d'échecs (taux de survie 99,8%), et une perte de tissu mou (0,4 ± 0,3mm) et de tissu dur (0,4 à 1,7mm) négligeable mais toujours en l'absence de groupe témoin.

<b>Implantologie différée :</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients // nombre d'impl.</b>	<b>Moyens d'évaluation</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
NAZISH ALAM N. et coll. 2014	Etude de cas Niveau C	Evaluer l'influence du PRF dans la stabilité de l'implant	1 // 1	Analyse clinique et radio.	9 mois	Succès du cas clinique. Bonne stabilité primaire de l'implant.
PECK M. et coll. 2011	Etude de cas Niveau C	Evaluer l'influence du PRF dans la préservation de la hauteur alvéolaire après extraction	1	Analyse clinique et radio.	6 sem.	Succès du cas clinique. Bonne préservation osseuse.
SUTTRA-PREY A. et coll. 2013	Etude prospective contrôlée Niveau C	Evaluer l'influence du PRF dans la préservation de la hauteur alvéolaire après extraction	20	Analyse radio.	2 mois	Pas de préservation osseuse significative mais une accélération de la cicatrisation à 4 semaines.

Tab.21. Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF en implantologie différée.

L'étude prospective contrôlée de Suttraprey conclut qu'il n'y a pas de préservation osseuse significative lors d'utilisation de PRF dans le comblement des alvéoles. L'intérêt du PRF résiderait dans la diminution des délais de cicatrisation, c'est ce qu'indiquent les 3 études analysées. Cependant, sans essais comparatifs randomisés, on ne peut pas affirmer l'intérêt du PRF dans la réduction du temps de cicatrisation.

<b>Péri-implantite :</b>						
<b>Références</b>	<b>Type d'étude/ Niveau de preuve</b>	<b>But de l'étude</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Moyens d'évaluation</b>	<b>Durée du suivi</b>	<b>Résultats/ Conclusion</b>
JUMSHAD B. et coll. 2012	Etude de cas Niveau C	Evaluer l'intérêt du PRF dans le traitement des lésions implantaires péri-apicales	1	Analyse clinique et radio.	12 mois	Gain osseux avec comblement total de la lésion.
KUTLU H-B. et coll. 2014	Etude de cas Niveau C	Evaluer l'intérêt du PRF dans le traitement des lésions implantaires péri-apicales	1	Analyse clinique et radio.	6 mois	Gain osseux avec comblement total de la lésion.
LI Q. et coll. 2013	Série de cas Niveau C	Evaluer l'intérêt du PRF dans le traitement des lésions péri-implantaires	2	Analyse radio.	3 mois	Gain osseux d'environ 5mm.
Vijayalakshmi R. et coll. 2012	Etude de cas Niveau C	Evaluer l'intérêt du PRF dans le traitement des fenestrations implantaires	1	Analyse clinique et radio.	6 mois	Gain osseux et fermeture de la fenestration.

Tab.22. Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le traitement des péri-implantites.

Le nombre d'étude et leur faiblesse de niveau de preuve ne permettent pas de se prononcer sur un éventuel intérêt du PRF dans le traitement des péri-implantites. Les suivis des patients (6 mois à 1 an) et l'échantillonnage sont trop faibles.

## 5.2. Analyse

En implantologie, l'intérêt du PRF n'est toujours pas scientifiquement prouvé. L'usage du PRF est souvent significativement similaire à l'usage de membrane de collagène. Le PRF n'a donc pas la plus-value espérée de par son maillage de fibrine physiologique et ses facteurs de croissance. Cependant, il reste un matériau autologue et de faible coût à l'instar des membranes de collagène conventionnelles.

Les conclusions empiriques rapportées par les études cliniques ne permettent pas de valider l'apport du PRF tant sur la cicatrisation osseuse que sur la cicatrisation des tissus mous. L'absence d'études cliniques réalisées selon des critères internationalement recommandés ne permet donc pas actuellement de supporter l'utilisation du PRF en chirurgie orale, parodontale et implantaire.

L'absence totale de publications cliniques objectives et donc de preuves scientifiques avérées conjuguée à la faiblesse méthodologique des rares études fondamentales suggère que de nouvelles études parfaitement structurées sont absolument nécessaires pour pouvoir justifier l'utilisation pratique d'un tel protocole.

## **II- LE PRF : UN MATÉRIAU CONTROVERSÉ**

### **1- Conflit d'intérêt**

En analysant les publications scientifiques et les principales constatations sur le PRF, on discerne bien qu'une seule et même équipe détient le monopole de ce produit et cela à tous les niveaux. Pour l'autorisation de prélèvement sanguin autologue en cabinet dentaire, une dispense de formation encadrée par la Syfac est nécessaire. La Syfac est une association dirigée par l'inventeur du procédé : le Dr Choukroun. Elle organise un congrès international consacré aux techniques des facteurs de croissance qui réunit donc tous les 2 ans des professionnels de santé.

De plus, Choukroun dirige également l'entreprise « Process For PRF® » qui assure le marketing et la vente d'instruments nécessaires à l'élaboration du PRF (PRF Box, centrifugeuse, tubes, formations et cas cliniques, etc.). De même, la plupart des publications scientifiques sont réalisées par la même équipe (Choukroun et Dohan). Dohan, considéré comme un pionnier du PRF, écrit à plusieurs reprises des lettres aux éditeurs pour remettre en question la pertinence de leurs conclusions. En octobre et septembre 2010, il contredit respectivement les résultats de Su et de Ling He.

Il semblerait que l'inventeur et son équipe possèdent une part importante du marché dans le domaine du PRF. L'influence marketing et les biais liés aux conflits d'intérêts pourraient être soulevés dans l'analyse de ces études. C'est ainsi que pour mieux comprendre les propriétés du PRF, il est nécessaire de connaître les bases fondamentales biochimiques et les mécanismes cellulaires qui lui sont associés (Mercier et coll. 2011).

### **2- Aspects médico-légaux : législation et controverses d'utilisation du PRF en France (34)**

Les aspects réglementaires attachés à l'utilisation du PRF ne sont toujours pas très clairs en France depuis la découverte du PRF en 2001.

Jusqu'en 2003, l'application clinique du PRF n'était pas autorisée en cabinet dentaire, car elle était assimilée à des produits cellulaires (réponse de l'ANSM du 31 mars 2003). (64)

En 2004, l'ONCD mentionne que l'utilisation des techniques de PRF ne fait l'objet d'aucune autorisation formelle et prône la plus grande prudence quant à leur utilisation. (90)

Il a fallu attendre la loi bioéthique de 2004 et un accord conclut entre le ministère de la santé et le SNPI, pour que le statut et l'usage du PRF soient codifiés. Le PRF est classé en dispositif médical grâce aux directives 2000/70/CE et 2001/104/CE. Leur utilisation doit répondre à des « garanties de qualité, sécurité et efficacité ».

Son application peut alors être effectuée en cabinet, mais les prélèvements doivent être réalisés par un chirurgien dentiste qualifié. C'est la SYFAC qui dispense cette formation.

En juillet 2006, la DGS publie un «guide de prévention des infections liées aux soins en chirurgie dentaire et en stomatologie ». A sa demande, le PRF a été soumis à une évaluation ainsi qu'à un rapport bénéfice-risque par l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire (formée d'experts répondant aux exigences méthodologiques définies par la HAS. Ce document classe finalement le PRF en « activité de soins », autorisant l'utilisation du PRF en cabinet dentaire sous certaines conditions. La préparation, l'utilisation et le prélèvement sanguin sont soumis à des obligations médico-légales.

En mars 2011, la SFPIO publie un rapport de recommandations sur le PRF. Sans présager de la qualité potentielle des concentrés plaquettaires mais dans un souci pratique d'objectivité et d'informations limitées, la SFPIO ne peut justifier l'utilisation pratique d'un tel protocole. (99)

En 2012, Bettega et coll. interrogent l'EFS, l'ANSM ainsi que l'HAS sur l'encadrement et l'usage de PRF ou L-PRF en chirurgie maxillo-faciale en pratique courante. L'EFS considère que les concentrés plaquettaires autologues ne sont pas, à proprement parler, des médicaments dérivés du sang et sont donc du ressort de la HAS ou de l'ANSM.

La HAS a répondu qu'elle ne définissait pas la législation ou l'encadrement réglementaire de l'utilisation des plaquettes autologues. Selon elle, cela serait du ressort des sociétés savantes de chirurgie maxillo-faciale telles que la SFPIO.

Quant à l'ANSM, elle précise qu'une analyse des textes existants (loi de Bioéthique, Directive sang...) est actuellement en cours pour essayer de qualifier et d'encadrer l'utilisation des plaquettes autologues, que ce soit dans le cadre d'un essai clinique (fortement encouragé par l'ANSM) ou dans le cadre de leur utilisation empirique. Une synthèse récente publiée sur le site de l'ANSM sur le « cadre réglementaire applicable pour la fabrication, le développement et la mise sur le marché des médicaments de thérapie innovante, des médicaments de thérapie innovante préparés ponctuellement et des préparations de thérapie cellulaire » (<http://www.afssaps.fr/activites/medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations>). (7)

Dès le mois de juin 2012, l'ANSM notifie l'interdiction d'utiliser des tubes qui sont des DM-DIV (dispositifs médicaux de diagnostic in vitro) qui sont réservés à l'usage des laboratoires pour les analyses sanguines. Ces tubes sont donc non homologués pour la récupération des concentrés plaquettaires appliqués en thérapeutique humaine. Ceci obligea donc à produire des DM (Dispositifs Médicaux), certifiés selon la directive CE 93/42. Les nouveaux tubes sont donc fabriqués selon un cahier des charges bien précis et ont été certifiés comme dispositifs médicaux (DM) selon la directive européenne CE 93/42. La paroi est un composite spécial à base de verre.

Le chirurgien dentiste reste responsable de cette pratique, et il lui est fortement conseillé d'utiliser des dispositifs médicaux marqués CE (centrifugeuse, tubes...) pour assurer la sécurité, la reproductibilité, la traçabilité de l'utilisation de dérivés plaquettaires autologues.

Des essais cliniques avec une méthodologie approfondie et standardisée permettraient ainsi d'évaluer le rapport bénéfice/risque et de faire avancer l'aspect législatif.

### **III- PROGRÈS DANS LE DOMAINE DU PRF**

#### **1- Indications en endodontie (50)**

Récemment, des études ont été réalisées afin d'évaluer le potentiel cicatrisant du PRF dans les traitements de pulpotomie comme alternative au MTA ou au traitement endodontique.

Les rôles du PRF dans la régénération endodontique seraient donc multiples :

- revascularisation d'une dent immature avec pulpe nécrotique **(52)**
- pulpotomie sur dent permanente mature vitale **(48,123)**
- pulpotomie sur dent permanente immature vitale **(59)**
- réparation d'une perforation du plancher pulpaire
- plug apical dans le cas d'apexification
- matrice pour la régénération du complexe dentino-pulpaire
- barrière de la matrice apicale en cas d'apexification
- après énucléation d'une lésion péri-apicale

Malgré le faible niveau de preuve des publications (échantillons peu importants et périodes de suivi courtes), les résultats satisfaisants obtenus dans les études suggèrent des opportunités très encourageantes dans le domaine des thérapeutiques conservatrices concernant la régénération du tissu.

De plus, l'usage du PRF dans la réalisation d'une pulpotomie sur dent permanente mature/immature vitale pourrait s'avérer être une alternative biologique et économique au traitement au MTA (Mineral Trioxyde Aggregate).

#### **2- A-PRF et I-PRF**

Les récentes avancées en biologie cellulaire permettraient de proposer une amélioration des propriétés des concentrés plaquettaires autologues en utilisant les propriétés de certaines cellules sanguines (notamment les cellules blanches).

En juin 2012, l'interdiction par l'ANSM des anciens tubes pour le PRF a conduit à la conception de nouveaux tubes et d'un nouveau protocole d'élaboration du PRF.

On ne parlerait plus de concentré plaquettaire de seconde génération mais de concentré sanguin autologue. Une nouvelle classification plus appropriée serait désormais d'actualité :

- Standard-PRF (ou S-PRF) serait l'équivalent du L-PRF classique décrit tout au long de notre travail.
- Advanced-PRF (ou A-PRF)
- Injectable-PRF (ou I-PRF)

##### **2.1. Advanced-PRF (A-PRF) (88)**

###### **2.1.1. Protocole (38)**

Un nouveau protocole est dorénavant décrit et appliqué à l'élaboration du A-PRF : augmentation du temps de centrifugation (14min) et diminution de la vitesse de centrifugation (1500 tours/min) par rapport au S-PRF.

Les nouveaux tubes réglementaires conçus (appelé A-PRF 10®) ont une paroi en composite à base de verre spécial. Cette paroi permettrait de ralentir la formation du caillot lors de la centrifugation. En allongeant ainsi le temps de coagulation dans le tube, ce protocole inclurait la totalité des monocytes dans le caillot de fibrine final.

### 2.1.2. Caractéristiques

Le A-PRF correspond à une préparation enrichie en monocytes au sein de l'exsudat plasmatique. Elle semble rendre le PRF plus actif dans la stimulation des cellules ostéoprogénitrices lors des greffes osseuses, et permettrait également une transformation et une activation plus rapide des monocytes en macrophages.

En modifiant les temps et vitesse de centrifugation, la présence des neutrophiles est augmentée dans la partie distale du caillot du A-PRF. Pour rappel, les neutrophiles sont retrouvés en grande majorité au niveau de l'interface buffy-coat/caillot d'hématies du PRF classique.

Les neutrophiles contribuent à la différenciation des monocytes en macrophages. Par conséquent, une présence plus importante de ces cellules serait capable d'influencer la différenciation des macrophages hôtes et des macrophages présents dans le caillot.

Le caillot de A-PRF est une structure plus souple, moins dense. Son maillage de fibrine comprend plus d'espaces inter-fibres. Les comptages et dosages cellulaires en lignées blanches sont plus importants. Le A-PRF présenterait un buffy-coat plus large et plus expansif. Les neutrophiles activés sont distribués plus largement vers la partie basse du caillot. **(18)**

### 2.1.3. Incidence des monocytes et des BMP

Après réalisation de tests biologiques, il a été démontré que le A-PRF libère toutes les cytokines présentes dans le PRF standard. Cependant, le VEGF est libéré significativement en plus grande quantité par le A-PRF. Ces tests révèlent également la présence de BMP-2 et BMP-7 dans le caillot de A-PRF mais également dans l'exsudat. Ces cytokines agissent comme des facteurs de croissance permettant la prolifération cellulaire vers une ostéoinduction.

### 2.1.4. Le A-PRF : un produit déjà controversé ? **(25,26,27)**

Dans une série de trois articles, Dohan et coll. en 2014, remet en question sévèrement le nouveau concentré sanguin autologue proposé par Choukroun et commercialisé par la société Process for PRF. Dans la première partie de leur série d'article, les auteurs reviennent sur les principales centrifugeuses utilisées pour la conception de PRF. Quatre centrifugeuses, trouvées sur le marché et utilisées pour concevoir du L-PRF ont été comparées. **(Fig.11)**



Fig.11 : Les quatre centrifugeuses utilisées pour réaliser des caillots de L-PRF. De gauche à droite : Intra-Spin (Intra-Lock), A-PRF 12 (Advanced PRF, Process), Salvin 1310 (Salvin Dental) et LW - UPD8 (LW Scientific). Source\* : (25)

Le pays de fabrication de la machine et les composants des machines sont inspectés. La première machine est « Intra-Spin L-PRF centrifuge » (Intra-Lock International, Boca-Raton, FL, USA; Made in Germany). C'était la machine utilisée au tout début des premières conceptions de PRF. Elle est actuellement la seule machine sur le marché agréée CE et FDA. Les trois autres machines (beaucoup moins onéreuses), sont la A-PRF 12 (Advanced PRF, Process for PRF, Nice, France; pays de fabrication non mentionné sur l'étiquette, ces composants indiquent "Made in China"), la LW - UPD8 (LW Scientific, Lawrenceville, GA, USA; Composants de fabrication chinoise, assemblée aux Etats unis) et la Salvin 1310 (Salvin Dental Specialties, Charlotte, NC, USA; Made in China). Les vibrations radiales et verticales lors de la centrifugation sont mesurées sur les quatre machines. Selon l'auteur au dessus du seuil de 1m/s<sup>2</sup> de vibration, la centrifugeuse présente un risque significatif de résonance au niveau des tubes et y abime les cellules présentes. Seule l'Intra-Spin PRF est en dessous de ce seuil. (F)

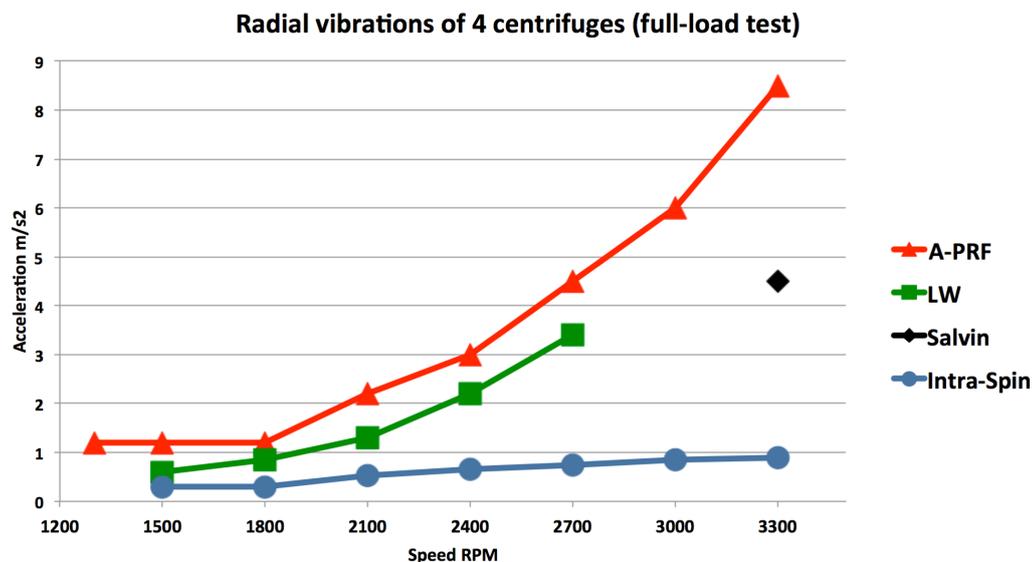


Fig.12. Schéma représentant la vibration des 4 centrifugeuses

Source\* : (25)

Dans un second temps, Dohan et coll. évaluent les différences macroscopiques et microscopiques des 4 type de L-PRF produits par les quatre différentes centrifugeuses. Un échantillonnage de 16 caillots de chaque L-PRF prélevés sur 8 patients est réalisé puis analysé (tableau). On remarque que le L-PRF issu de la centrifugeuse IntraSpin possède la température la plus physiologique, présente un caillot et une membrane respectivement plus épaisse et plus longue et l'exsudat récolté est plus important que les L-PRF issus des autres centrifugeuses.

	<b>IntraSpin</b>	<b>A-PRF</b>	<b>Salvin</b>	<b>LW</b>
<b>Variable</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>Mean (SD)</b>	<b>Mean (SD)</b>
<b>Final T° of Tube (°C)</b>	27.5 (0.66)	28.83 (0.67)	28.8 (0.66)	27.88 (0.57)
<b>Clot Weight (g)</b>	2.09 (0.19)	1.38 (0.24)	1.73 (0.27)	0.74 (0.15)
<b>Membrane Weight (g)</b>	0.62 (0.15)	0.48 (0.17)	0.6 (0.19)	0.3 (0.25)
<b>Exudate Weight (g)</b>	1.47 (0.13)	0.9 (0.21)	1.12 (0.27)	0.44 (0.26)
<b>Clot Length (mm)</b>	35.69 (3.43)	26.56 (4.25)	35.25 (4.1)	20.12 (4.29)
<b>Clot Width (mm)</b>	12.81 (0.75)	10.93 (1.08)	13.06 (0.94)	9.12 (1.13)
<b>Membrane Length (mm)</b>	34.81 (2.95)	26.81 (3.38)	34.43 (2.87)	21.5 (2.39)
<b>Membrane Width (mm)</b>	12.25 (0.71)	10.37 (0.92)	11.93 (0.78)	9.12 (0.64)
<b>Weight ratio(%) Clot/Blood sample 10ml</b>	20.94 (2.4)	13.98 (2.6)	17.42 (2.63)	7.41 (1.45)

Fig.13. Résultats de l'analyse macroscopique des différents PRF des quatre centrifugeuses sous forme de membrane ou de caillots. Valeurs exprimées en moyenne d'écart type.

Source\* : (26)

Ainsi le L-PRF de « Intra Spin », que Dohan appelle l'original L-PRF, se présenterait comme le caillot le plus robuste et avec un potentiel d'exsudat le plus élevé. De même, après analyse au microscope optique et au microscope électronique à balayage (MEB), l'original L-PRF détiendrait des mailles de fibrines plus polymérisées et une quantité de cellules viables considérables. A l'instar, le A-PRF ne présenterait aucune cellule viable, elles apparaissent tous détruites et déformées aux MEB.

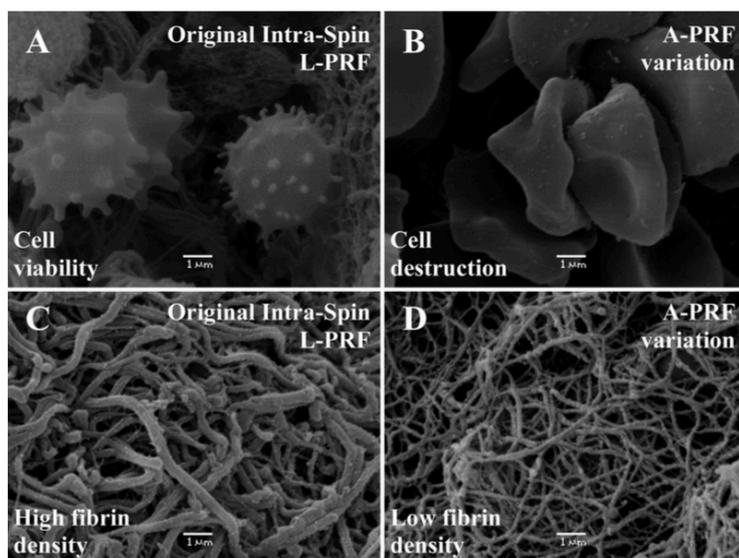


Fig.14. Evaluation et comparaison au MEB de membranes de PRF produites par deux centrifugeuses différentes. Les membranes de l'Intra-Spin L-PRF (A, C) présentant une grande population cellulaire (A), et toutes les cellules sont viables. La matrice de fibrine est fortement polymérisée avec un réseau dense et épais (C). A l'instar, dans les membranes de A-PRF (B, D), les corps cellulaires paraissent détruits et écrasés (B), et le réseau de fibrin présente une faible polymérisation avec des fines mailles de fibrines (D).

Source \* : (26)

Dernièrement, Dohan et coll. comparent la libération en facteur de croissance du L-PRF par rapport au A-PRF. Les auteurs quantifient la libération de quatre molécules au moyen d'un test ELISA : le TGFβ-, le PDGF-AB, le VEGF et le BMP-2. Les libérations de ces quatre facteurs de croissance sont tous significativement supérieurs pour le L-PRF. De plus, le A-PRF était totalement dissout en moins de 3 jours du fait de la faible polymérisation de ses mailles de fibrine alors que le L-PRF classique, se dissout plus d'une semaine après. De même, le BMP-2 n'a pas été détecté (sous forme de trace) au sein du A-PRF, alors que c'est un des principaux arguments commerciaux de l'origine de ce produit.

Ce sont les premiers articles qui comparent les différents types de PRF retrouvés dans la littérature. Les auteurs mettent en évidence que le protocole d'élaboration du PRF se doit d'être strict et universel afin d'avoir le meilleur produit et que ce dernier soit comparable dans les différentes études réalisées de nos jours. En effet, la moindre modification du protocole a un impact sur la viabilité cellulaire, la polymérisation des mailles de fibrine et sur la quantité de facteurs de croissance libérés. Ces résultats ouvrent un débat considérable sur la façon dont le PRF a été produit et testé durant ces dernières années. Ces articles seraient la preuve qu'une grande partie des publications sur ce domaine sont inexploitable.

## 2.2 Injectable-PRF (I-PRF) (88)

Le I-PRF est un concentré sanguin liquide qui ne coagule qu'après quelques minutes, très riche en cellules blanches mais également en plaquettes afin d'en augmenter les propriétés cicatrisantes tout en conservant le principe d'une centrifugation « sans anticoagulant » ni « aucun additif ».

L'utilisation du I-PRF en est à ses débuts mais déjà, les résultats obtenus tant en chirurgie orale qu'en médecine régénérative seraient très prometteurs : injection dans les tissus mous pour en augmenter la vascularisation et peut-être en améliorer le biotype, injection dans les greffons osseux particulés (biomatériaux) afin de les coaguler et obtenir une greffe « solide » exempte de tout mouvement. L'intérêt de coaguler le greffon réside aussi dans la manière de sculpter une greffe osseuse et lui donner une forme compacte.

Le protocole du I-PRF est une véritable innovation scientifique et clinique et elle pourrait permettre à de très nombreux praticiens d'améliorer leurs résultats dans les greffes osseuses.

Ces définitions proviennent du site Process for PRF. Aucun article sur le I-PRF n'est disponible dans la littérature scientifique pour le moment.

## CONCLUSION

Le PRF est un biomatériau totalement autologue ne nécessitant pas de manipulation biochimique du sang. Il semble présenter de nombreux avantages qui rendraient son utilisation envisageable dans la pratique chirurgicale en cabinet dentaire. En effet, son protocole d'élaboration semble accessible, prévisible et reproductible. Quelles soient ces différentes formes d'utilisation, le PRF resterait un matériau facile à manipuler. De plus, il semble joué le rôle de « facilitateur » ou « accélérateur » des phénomènes physiologiques de cicatrisation et de régénération tissulaire. Enfin, le très faible coût d'utilisation du PRF demeurerait l'un des avantages majeurs.

Malgré tous ces points positifs, le PRF présenterait quelques inconvénients. En effet, le prélèvement sanguin autologue ne permet d'obtenir qu'une quantité limitée de coagulum. Il requiert également une manipulation rapide suite au prélèvement sanguin

Avec tous ces avantages, le PRF représente un matériau « séduisant » qui le rend applicable dans de nombreux domaines de l'odontologie tels que la parodontologie, la chirurgie orale ou l'implantologie.

Au cours de notre travail, nous nous sommes rendus compte de la diversité des applications cliniques du PRF en exploitant un maximum de publications et en les exposant de manière claire et détaillée.

A l'aide d'une analyse critique de la littérature, le bénéfice clinique du PRF n'est pas démontré à l'heure actuelle. Notre étude bibliographique est fortement biaisée par le manque de précision et la faiblesse du niveau de preuve scientifique. Malgré la multiplicité des publications sur le thème du PRF et ses applications en odontologie, l'hétérogénéité des études et le manque de rigueur méthodologique troublent la perception de l'effet clinique du PRF.

En effet, dans les trois domaines odontologiques il nous est impossible de statuer d'un apport légitime du PRF par rapport à d'autres matériaux.

Une seule étude de niveau A est décrite au cours de notre travail (Shah et coll. en 2014 **(100)**) permettant de déterminer l'efficacité clinique et radiographique du PRF en parodontologie. Dans cette utilisation, les résultats obtenus sont très encourageants et favorables au PRF.

En chirurgie orale et en implantologie, la faible puissance scientifique des articles publiés ne permet pas de statuer ou prouver l'intérêt du PRF dans ces domaines. Des études approfondies, mieux contrôlées et randomisées sont nécessaires. De plus, des évaluations histologiques sont fondamentales pour connaître l'apport du PRF dans la cicatrisation tissulaire par rapport à d'autres matériaux.

Le PRF représente donc une opportunité dans les thérapeutiques actuelles de chirurgie orale, implantologie, parodontologie ou endodontie. Mais il faut garder à l'esprit que scientifiquement, le PRF ne demeure pas un « gold standard » en terme de cicatrisation et de régénération tissulaire. Cependant, de part son ergonomie, il apporte un réel confort au praticien qui l'utiliserait.

La pertinence scientifique des récentes innovations représentées par le A-PRF et I-PRF reste à démontrer. Ainsi, nous pouvons nous poser la question d'une réelle évolution versus une opération marketing.

## ANNEXES

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
<b>A</b> Preuve scientifique établie	NIVEAU 1 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Essais comparatifs randomisés de forte puissance</li> <li>➤ Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés</li> <li>➤ Analyse de décision fondée sur des études menées</li> </ul>
<b>B</b> Présomption scientifique	NIVEAU 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Essais comparatifs randomisés de faible puissance</li> <li>➤ Etudes comparatives non randomisées bien menées</li> <li>➤ Etudes de cohortes</li> </ul>
<b>C</b> Faible niveau de preuve	NIVEAU 3 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Etudes cas-témoins</li> </ul> NIVEAU 4 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Etudes comparatives comportant des biais importants</li> <li>➤ Etudes rétrospectives</li> <li>➤ Série de cas</li> <li>➤ Etudes épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales)</li> </ul>

Ann.1. Grade des recommandations. D'après la HAS, Avril 2013

## FIGURES

<b>Fig.1.</b> Schéma représentant les différentes formes cliniques d'utilisation du L-PRF.....	14
<b>Fig.2.</b> La centrifugation de sang total, immédiatement après le prélèvement, permet la constitution d'un caillot de fibrine structuré et résistant au coeur du plasma acellulaire et s'étendant dans les premières strates du culot d'hématies.....	17
<b>Fig.3.</b> Schéma récapitulatif du protocole d'élaboration du PRF en cabinet dentaire.....	18
<b>Fig.4.</b> Photo représentant le fractionnement du caillot sanguin après centrifugation.....	19
<b>Fig.5.</b> Coloration au trichrome de Masson, les plaquettes et leucocytes apparaissent en bleu foncé et les hématies en rouge.....	20
<b>Fig.6.</b> Modélisation d'une molécule de fibrinogène.....	21
<b>Fig.7.</b> Schéma récapitulatif de la fibrinoformation in vivo.....	22
<b>Fig.8.A.</b> Cavité comblée avec une mixture PRF + cristaux d'hydroxyapatites et radiographie pré-opératoire // <b>B.</b> Radiographie à 18 mois.....	35
<b>Fig.9.</b> Fermeture d'un fenètre d'accès lors d'une élévation sinusienne.....	51
<b>Fig.10.</b> Implantation immédiate à l'aide de PRF // <b>A.</b> Défaut osseux comblé à l'aide de TBF+ PRF en gel. // <b>B.</b> Mise en place d'une membrane de PRF // <b>C.</b> Sutures.....	54
<b>Fig.11.</b> Les quatre centrifugeuses utilisées pour réaliser des caillots de L-PRF. De gauche à droite : Intra-Spin (Intra-Lock), A-PRF 12 (Advanced PRF, Process), Salvin 1310 (Salvin Dental) et LW - UPD8 (LW Scientific).....	78
<b>Fig.12.</b> Schéma représentant la vibration des 4 centrifugeuses.....	78
<b>Fig.13.</b> Résultats de l'analyse macroscopique des différents PRF des quatre centrifugeuses sous forme de membrane ou de caillots. Valeurs exprimées en moyenne d'écart type.....	79
<b>Fig.14.</b> Evaluation et comparaison au MEB de membranes de PRF produites par deux centrifugeuses différentes. Les membranes de l'Intra-Spin L-PRF (A, C) présentant une grande population cellulaire (A), et toutes les cellules sont viables. La matrice de fibrine est fortement polymérisée avec un réseau dense et épais (C). A l'instar, dans les membranes de A-PRF (B, D), les corps cellulaires paraissent détruites et écrasées (B), et le réseau de fibrin présente une faible polymérisation avec des fines mailles de fibrines (D).....	79

## TABLEAUX

<b>Tab. 1.</b> Tableau représentant les 2 types de PRF.....	13
<b>Tab.2.</b> Tableau récapitulatif de l'action des cytokines.....	26
<b>Tab.3.</b> Tableau représentant les résultats cliniques de l'étude de Barone et coll.....	32
<b>Tab.4.</b> Tableau représentant les résultats des paramètres évalués dans la Méta-analyse réalisée par Shah et coll. en 2014.....	44
<b>Tab.5.</b> Tableau représentant les résultats cliniques de l'étude de Bansal et coll.....	46
<b>Tab.6.</b> Tableau récapitulatif des différentes indications du PRF en Odontologie par formes cliniques utilisées.....	57
<b>Tab.7.</b> Tableau récapitulatif de l'étude <i>in vitro</i> traitant de l'utilisation du PRF dans le cadre d'une réimplantation d'une dent avulsée suite à un trauma.....	59
<b>Tab.8.</b> Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le comblement post-extractionnel des alvéoles.....	60
<b>Tab.9.</b> Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans la prévention des alvéolites.....	61
<b>Tab.10.</b> Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le cadre de la chirurgie apicale.....	62
<b>Tab.11.</b> Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans la prise en charge des patients à risques.....	63
<b>Tab.12.</b> Tableau de l'étude clinique traitant de l'utilisation du PRF dans le cadre de la ROG-RTG...	64
<b>Tab.13.</b> Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le traitement des récessions gingivales.....	65
<b>Tab.14.</b> Tableau de l'étude clinique traitant de l'utilisation du PRF dans la reconstruction papillaire.....	66
<b>Tab.15.</b> Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans la gestion des lésions infra-osseuses.....	67
<b>Tab.16.</b> Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le traitement des lésions endo-parodontales.....	68
<b>Tab.17.</b> Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le cadre des élévations sinusiennes par voie latérale.....	69
<b>Tab.18.</b> Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le cadre de la fermeture de la fenêtre d'accès.....	70
<b>Tab.19.</b> Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le cadre des élévations sinusiennes par voie crestale.....	71
<b>Tab.20.</b> Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF en implantologie immédiate.....	72
<b>Tab.21.</b> Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF en implantologie différée.....	72
<b>Tab.22.</b> Tableau récapitulatif des études cliniques traitant de l'utilisation du PRF dans le traitement des péri-implantites.....	73

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **ABCDENT.**  
Applications cliniques des concentrés plaquettaires en chirurgie implantaire.  
<http://www.abcdent.fr/pdf/prf3.pdt>.
2. **AROCA S, KEGLEVICH T, BARBIERI B et coll.**  
Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study.  
J Periodontol 2009;**80**(2):244-52.
3. **ANDREASEN JO, BORUM MK, JACOBSEN HL et coll.**  
Replantation of 400 avulsed permanent incisors. Part 4. Factors related to periodontal ligament healing.  
Endod Dent Traumatol 1995;**11**(2):76-89.
4. **ARUNACHALAM LT, MERUGU S, SUDHAKAR U.**  
A novel surgical procedure for papilla reconstruction using platelet rich fibrin.  
Contemp Clin Dent 2012;**3**(4):467-70.
5. **BANSAL C, BHARTI V.**  
Evaluation of efficacy of autologous platelet-rich fibrin with demineralized-freeze dried bone allograft in the treatment of periodontal intrabony defects  
J Indian Soc Periodontol 2013;**17**(3):361–366.
6. **BARONE A, RICCI M, ROMANOS GE et coll.**  
Buccal bone deficiency in fresh extraction sockets: a prospective single cohort study.  
Clin Oral Implant Res 2014; **26**(7):1–8.
7. **BETTEGA G, SCHIRB E.**  
Contribution of platelet concentrates to oral and maxillo-facial surgery.  
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2012;**113**(4):205-11.
8. **BLOMLOF L, LINDSKOG S, ANDERSSON L et coll.**  
Storage of experimentally avulsed teeth in milk prior to replantation.  
J Dent Res 1983;**62**(8):912–6.
9. **BOLUKBASI N, ERSANLI S, KEKIKOGLU N et coll.**  
Sinus augmentation with Platelet-Rich Fibrin in combination with bovine bone graft versus bovine bone graft in combination with collagen membrane.  
Oral Implantol 2015;**41**(5):586-95.
10. **BORDER WA, NOBLE NA.**  
Transforming growth factor beta in tissue fibrosis.  
N Engl J Med 1994;**331**(19):1286-92.
11. **BOSSHARDT DD, BORNSTEIN MM, CARREL JP et coll**  
Maxillary sinus grafting with a synthetic, nanocrystalline hydroxyapatite-silica gel in humans: histologic and histomorphometric results.  
Int J Periodont Rest Dent 2014;**34**(2):259-67.

- 12. CARDOSO CL, RODRIGUES MTV, FERREIRA O et coll.**  
Clinical concepts of dry concept.  
J Oral MaxilloFac Surg 2010;**68**(8):1922-1932.
- 13. CHANDRAN P, SIVADAS A.**  
Platelet-rich fibrin: its role in periodontal regeneration.  
The Saudi J Dent Res 2014;**5**(2):117-122.
- 14. CHANG IC, TSAI CH, CHANG YC et coll.**  
Platelet-rich fibrin modulates the expression of extracellular signal regulated protein kinase and osteoprotegerin in human osteoblasts.  
J Biomed Mater Res A 2010;**95**(1):327-32.
- 15. CHANG YC, WU KC, ZHAO JH.**  
Clinical application of platelet-rich fibrin as the sole grafting material in periodontal intrabony defects.  
J Dent Sci 2011;**6**(3):181-188.
- 16. CHOUKROUN J, ADDA F, SCHOEFFLER C et coll.**  
Une opportunité en paro-implantologie : le PRF.  
Implant. 2001;**41**:55-62.
- 17. CHOUKROUN J, DISS A, SIMONPIERI A et coll.**  
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.
- 18. CHOUKROUN J, GHANAATI S, SIMONPIERI A et coll.**  
Advanced Platelet Rich Fibrin™ ou A-PRF™ : Un nouveau « Gold Standard » dans les concentrés sanguins.  
Lettre Stomatol 2013;**59**(1):1-8.
- 19. DEL CORSO M, SAMMARTINO G, DOHAN EHRENFEST DM.**  
Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study.  
J Periodontol 2009;**80**(11):1694-7.
- 20. DESARDA HM, GURAV AN, GAIKWAD SP et coll.**  
Platelet rich fibrin: a new hope for regeneration in aggressive periodontitis patients: report of two cases.  
Indian J Dent Res 2013;**24**(5):627-30.
- 21. DOHAN DM, CHOUKROUN J, DISS A et coll.**  
Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution.  
Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod 2006;**101**(3):37-44.
- 22. DOHAN DM, CHOUKROUN J, DISS A et coll.**  
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):45-50.

**23. DOHAN ERHENFEST DM.**

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

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010;**110**(3):275-8.

**24. DOHAN ERHENFEST DM, ANDIA I, ZUMSTEIN MA et coll.**

Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives.

Muscles Ligaments Tendons J 2014;**4**(1):3-9.

**25. DOHAN ERHENFEST DM, KANG BS, DEL CORSO M. et coll.**

The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors and fibrin architecture of a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) clot and membrane. Part 1: evaluation of the vibration shocks of 4 models of table centrifuges for L-PRF

Poseido 2014;**2**(2):129-39.

**26. DOHAN ERHENFEST DM, KANG BS, DEL CORSO M. et coll.**

The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors and fibrin architecture of a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) clot and membrane. Part 2: macroscopic, photonic microscopy and Scanning Electron Microscopy analysis of 4 kinds of L-PRF clots and membranes.

Poseido 2014;**2**(2):141-54.

**27. DOHAN ERHENFEST DM, KANG BS, DEL CORSO M. et coll.**

The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors and fibrin architecture of a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) clot and membrane. Part 3: comparison of the growth factors content and slow release between the original L-PRF and the modified A-PRF (Advanced Platelet-Rich Fibrin) membranes.

Poseido 2014;**2**(2):155-66.

**28. DOHAN ERHENFEST DM, DEL CORSO M, DISS A et coll.**

Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane.

J Periodontol 2010;**81**(4):546-55.

**29. DOHAN ERHENFEST DM, RASMUSSEN L, ALBREKTSSON T.**

Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF).

Trends Biotechnol 2009;**27**(3):158-167.

**30. DOHAN S, DOHAN A, CHOUKROUN J et coll.**

De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique.

Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 23330 A<sup>30</sup>, 2005.

**31. DISS A, DOHAN DM, MOUHYI J, et coll.**

Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: A 1-year prospective pilot study with microthreaded implants.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;**105**(1):572- 579.

**32. DVORAK HF, HARVEY VS, ESTRELLA P et coll.**

Fibrin containing gels induce angiogenesis. Implications for tumor stroma generation and wound healing.

Lab Invest 1987;**57**(6):673-86.

**33. EL-MELIGY OA, AVERY DR.**

Comparison of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide as pulpotomy agents in young permanent teeth (apexogenesis).

Pediatr Dent 2006;**28**(5):399-404.

**34. FRONTY Y, JORDANA F.**

Capacité et compétences du chirurgien-dentiste : distinction, étendue et limites. L'exemple de la chirurgie reconstructrice pré- et péri-implantaire orale.

Encycl Méd Chir (Paris), Médecine buccale, 23843 A<sup>13</sup>, 2013, **3**.

**35. FENG X, CLARK RA, GALANAKIS D et coll.**

Fibrin and collagen differentially regulate human dermal microvascular endothelial cell integrins: stabilization of alpha<sub>v</sub>/beta<sub>3</sub> mRNA by fibrin1.

J Invest Dermatol 1999;**113**(6):913-9.

**36. GAJIWALA AL, KUMAR BD, CHOKHANI P.**

Evaluation of demineralised, freeze-dried, irradiated bone allografts in the treatment of osseous defects in the oral cavity.

Cell Tissue Bank 2007;**8**(1):23-30.

**37. GASSLING V, PURCZ N, BRAESEN JH, et coll.**

Comparison of two different absorbable membranes for the coverage of lateral osteotomy sites in maxillary sinus augmentation: a preliminary study.

J Craniomaxillofac Surg 2013;**41**(1):76-82.

**38. GHANNATI S, BOOMS P, ORLOWSKA A et coll.**

Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells.

J Oral Implantol 2014;**40**(6):679-89.

**39. GIANNOBILE WV.**

The potential role of growth and differentiation factors in periodontal regeneration.

J Periodontol 1996;**67**(5):545-53.

**40. GIBBLE JW, NESS PM.**

Fibrin glue: the perfect operative sealant?

Transfusion 1990;**30**(8):741-7.

**41. GOYAL L.**

Clinical effectiveness of combining platelet rich fibrin with alloplastic bone substitute for the management of combined endodontic periodontal lesion.

Restor Dent Endod 2014;**39**(1):51-5.

**42. GRAY AJ, BISHOP JE, REEVES JT et coll.**

A alpha and B beta chains of fibrinogen stimulate proliferation of human fibroblasts.

J Cell Sci 1993;**104**(2):409-13.

**43. GÜRBÜZER B, PIKDÖKEN L, TUNALI M et coll.**

Scintigraphic evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin.

J Oral Maxillofac Surg 2010;**68**(5):980-9.

- 44. GUREVICH O, VEXLER A, MARX G et coll.**  
Fibrin microbeads for isolating and growing bone marrow-derived progenitor cells capable of forming bone tissue.  
Tissue Eng 2002;**8**(4):661-72.
- 45. HAYASHI Y, KOBAYASHI M, KUWATA H et coll.**  
Interferon-gamma and interleukin 4 inhibit interleukin 1beta-induced delayed prostaglandin E(2)generation through suppression of cyclooxygenase-2 expression in human fibroblasts.  
Cytokine 2000;**12**(6):603-12.
- 46. HIREMATH H, KULKARNI S, SHARMA R et coll.**  
Use of platelet-rich fibrin as an autologous biologic rejuvenating media for avulsed teeth - an in vitro study.  
Dent Traumatol 2014;**30**(6):442-6.
- 47. HIREMATH H, MOTIWALA T, JAIN P et coll.**  
Use of second-generation platelet concentrate (platelet-rich fibrin) and hydroxyapatite in the management of large periapical inflammatory lesion: a computed tomography scan analysis.  
Indian J Dent Res 2014;**25**(4):517-20.
- 48. HIREMATH H, SAIKALYAN S, KULKARNI SS et coll.**  
Second-generation platelet concentrate (PRF) as a pulpotomy medicament in a permanent molar with pulpitis: a case report.  
Int Endod J 2012;**45**(1):105-12.
- 49. HOAGLIN DR, LINES GK.**  
Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin.  
J Dent 2013;**2013**(1):875380-4.
- 50. HOTWANI K, SHARMA K.**  
Platelet rich fibrin - a novel acumen into regenerative endodontic therapy.  
Restor Dent Endod 2014;**39**(1):1-6.
- 51. IDELEVICH EA, von EIFF C, FRIEDRICH AW et coll.**  
In vitro activity against Staphylococcus aureus of a novel antimicrobial agent, PRF-119, a recombinant chimeric bacteriophage endolysin.  
Antimicrob Agents Chemother 2011;**55**(9):4416-4419.
- 52. JADHAV GR, SHAH D, RAGHVENDRA SS.**  
Autologus Platelet Rich Fibrin aided Revascularization of an immature, non-vital permanent tooth with apical periodontitis: A case report.  
J Nat Sci Biol Med 2015;**6**(1):224-5.
- 53. JANKOVIC S, ALEKSIC Z, KLOKKEVOLD P et coll.**  
Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial.  
Int J Periodont Restor Dent 2012;**32**(2):41-50.
- 54. JANKOVIC S, ALEKSIC Z, MILINKOVIC I et coll.**  
The coronally advanced flap in combination with platelet-rich fibrin (PRF) and enamel matrix derivative in the treatment of gingival recession: a comparative study.  
Eur J Esthet Dent 2010;**5**(3):260-73.

- 55. KAPOOR A, BIBAN P, GOEL S et coll.**  
Papilla reconstruction: a case report.  
IJSS Case Rep Rew 2015;1(10):24-26.
- 56. KARUNAKAR P, PRASANNA JS, JAYADEV M et coll.**  
Platelet-rich fibrin, « a faster healing aid » in the treatment of combined lesions: A report of two cases.  
J Indian Soc Periodontol 2014;18(5):651–655.
- 57. KASSAB MM, COHEN RE.**  
The etiology and prevalence of gingival recession.  
J Am Dent Assoc 2003;134(2):220-5.
- 58. KAZURA JW, WENGER JD, SALATA RA et coll.**  
Modulation of polymorphonuclear leukocyte microbicidal activity and oxidative metabolism by fibrinogen degradation products D and E.  
J Clin Invest 1989;83(6):1916–1924.
- 59. KESWANI D, PANDEY RK, ANSARI A et coll.**  
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.
- 60. KIM JW, KIM SJ, KIM MR.**  
Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study.  
Br J Oral Maxillofac Surg 2014;52(9):854-9.
- 61. KIMBLE KM, EBER RM, SOEHREN S et coll.**  
Treatment of gingival recession using a collagen membrane with or without the use of demineralized freeze-dried bone allograft for space maintenance.  
J Periodontol 2004;75(2):210-20.
- 62. KHOSLA S, BURR D, CAULEY J et coll.**  
Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research.  
J Bone Miner Res 2007;22(10):1479–91.
- 63. KOBAYASHI M, KAWASE T, HORIMIZU M et coll.**  
A proposed protocol for the standardized preparation of PRF membranes for clinical use.  
Biologicals 2012;40(5):323-9.
- 64. KOSKIEVIC J, GAREL JM, ROUAH Y.**  
Facteurs de croissance plaquettaires en implantologie orale : mythes ou réalités ? 2<sup>e</sup> partie : étude comparative et applications cliniques.  
Implant 2003;10(1):37-52.
- 65. KUTLU HB, GENÇ T, TOZUM TF.**  
Treatment of refractory apical peri-implantitis: a case report.  
J Oral Implantol 2014 [Epub ahead of print].
- 66. LANIR N, CIANO PS, VAN de WATER L et coll.**  
Macrophage migration in fibrin gel matrices. II. Effects of clotting factor XIII, fibronectin, and glycosaminoglycan content on cell migration.  
J Immunol 1988;140(7):2340-9.

- 67. LI Q, PAN S, DANGARIA SJ et coll.**  
Platelet-rich fibrin promotes periodontal regeneration and enhances alveolar bone augmentation.  
Biomed Res Int 2013;**2013**:638043.
- 68. LOIKE JD, SODEIK B, CAO L et coll.**  
CD11c/CD18 on neutrophils recognizes a domain at the N terminus of the A alpha chain of fibrinogen.  
Proc Natl Acad Sci USA 1991;**88**(3):1044-8.
- 69. LUCARELLI E, BERETTA R, DOZZA B et coll.**  
A recently developed bifacial platelet-rich fibrin matrix.  
Eur Cell Mater 2010;**20**:13-23.
- 70. MATRAS H.**  
Die Wirkungen verschiedener Fibrinpräparate auf Kontinuität-strennungen der Rattenhaut.  
Osterr Z Stomatol 1970;**67**(9):338–359.
- 71. McGUIRE MK, COCHRAN DL.**  
Evaluation of human recession defects treated with coronally advanced flaps and either enamel matrix derivative or connective tissue. Part 2: Histological evaluation.  
J Periodontol 2003;**74**(8):1126-35.
- 72. MARRELLI M, TATULLO M.**  
Influence of PRF in the healing of bone and gingival tissues. Clinical and histological evaluations.  
Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013;**17**(14):1958-62.
- 73. MARX RE.**  
Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic.  
J Oral Maxillofac Surg 2003;**61**(9):1115–7.
- 74. MARX RE, CARLSON ER, EICHSTAEDT RM et coll.**  
Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998;**85**(6):638-46.
- 75. MAZOR Z, HOROWITZ RA, Del Corso M et coll.**  
Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months.  
J Periodontol 2009;**80**(12):2056-64.
- 76. MOHAMED JB, ALAM MN, CHANDRASEKARAN S.**  
Alveolar bone expansion for implant placement in compromised aesthetic zone – case series.  
J Clin Diagn Res JCDR 2014;**8**(2):237-238.
- 77. MOHAMED JB, ALAM MN, SINGH G et coll.**  
The management of retrograde peri-implantitis: a case report.  
J Clin Diagn Res 2012;**6**(9): 1600-1602.
- 78. MONTANARI M, CALLEA M, YAVUZ I et coll.**  
A new biological approach to guided bone and tissue regeneration.  
BMJ Case Rep. 2013 [Epub ahead of print].
- 79. MONTEIRO BRAMANTE C, DEMARCHI AC, de MORAES IG et coll.**  
Presence of arsenic in different types of MTA and white and gray Portland cement.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008;**106**(6):909-13.

- 80. MOSESSON MW, SIEBENLIST KR, MEH DA.**  
The structure and biological features of fibrinogen and fibrin.  
Ann N Y Acad Sci, 2001;**936**:11-30.
- 81. NALAM N, ANAND N, CHANDRASEKARAN S, et coll.**  
Is primary stability the gold standard factor in implant success.  
Dental Hypotheses 2014;**5**(2):70-74.
- 82. PANDA S, JAYAKUMAR ND, SANKARI M et coll.**  
Platelet rich fibrin and xenograft in treatment of intrabony defect.  
Contemp Clin Dent 2014;**5**(4):550-4.
- 83. PECK MT, MARNEWICK J, STEPHEN L.**  
Alveolar ridge preservation using leukocyte and platelet-rich fibrin: a report of a case.  
Case Rep Dent 2011;2011:345048.
- 84. PINI-PRATO G, BALDI C, PAGLIARO U et coll.**  
Coronally advanced flap procedure for root coverage. Treatment of root surface: root planning versus polishing.  
J Periodontol 1999;**70**(9):1064-76.
- 85. PIEMONTESE M, ASPRIELLO SD, RUBINI C et coll.**  
Treatment of periodontal intrabony defects with demineralized freeze-dried bone allograft in combination with platelet-rich plasma: a comparative clinical trial.  
J Periodontol 2008;**79**(5):802-10.
- 86. PRADEEP AR, BAJAJ P, RAO NS et coll.**  
Platelet-rich fibrin combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of three-wall intrabony defects in chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial.  
J Periodontol. 2012 [Epub ahead of print].
- 87. PRADEEP AR, RAO NS, AGARWAL E et coll.**  
Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of 3-wall intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial.  
J Periodontol 2012;**83**(12):1499-507.
- 88. PROCESS FOR PRF**  
Choukroun Process for PRF.  
<http://www.a-prf.com>.
- 89. RAMAPRABHA G, SIJI JACOB T.**  
Platelet rich fibrin-A boon for periodontal regeneration.  
Indian J Multidisc Dent 2014;**4**(2):956-958.
- 90. REGARD R.**  
Un courrier de l'AFSSAPS. Les PRF et les platelet rich plasma (PRP) assimilés à des produits de santé.  
Lettre Ordre Nat Chir Dent 2004;**31**:15.
- 91. de REVEL T, DOGHMI K.**  
Physiologie de l'hémostase.  
Encycl Méd Chir (Paris), Stomatologie, 22009 D<sup>20</sup>, 2003.

- 92. ROSAMMA JV, RAGHUNATH A, SHARMA N.**  
Clinical effectiveness of autologous platelet rich fibrin in the management of infrabony periodontal defects.  
Singapore Dent J 2012;**33**(1):5-12.
- 93. ROSENKRANZ S, KAZLAUSKAS A.**  
Evidence for distinct signaling properties and biological responses induced by the PDGF receptor alpha and beta subtypes.  
Growth Factors 1999;**16**(3):201-16.
- 94. ROSENTHAL AR, EGBERT PR, HARBURY C et coll.**  
Use of platelet-fibrinogen-thrombin mixture to seal experimental penetrating corneal wounds.  
Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 1978;**207**(2):111-5.
- 95. SAHNI A, ODRLJIN T, FRANCIS CW.**  
Binding of basic fibroblast growth factor to fibrinogen and fibrin.  
J Biol Chem 1998;**273**(13):7554-9.
- 96. SANTOS AD, de MORAES JC, ARAUJO EB et coll.**  
Physico-chemical properties of MTA and a novel experimental cement.  
Int Endod J 2005;**38**(7):443-7.
- 97. SAMBHAV J, ROHIT R, RANJANA M et coll.**  
Platelet rich fibrin (Prf) and  $\beta$ -tricalcium phosphate with coronally advanced flap for the management of grade-II furcation defect.  
Ethiop J Health Sci 2014;**24**(3):269-72.
- 98. SAMMARTINO G, DOHAN EHRENFEST DM, CARILE F et coll.**  
Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin.  
J Oral Implantol 2011;**37**(6):681-90.
- 99. SOCIETE FRANCAISE DE PARODONTOLOGIE ET D'IMPLANTOLOGIE ORALE.**  
Position de la SFPIO sur le PRF  
<http://www.sfparo.org/espace-praticiens-et-membres/les-recommandations-de-la-sfpio/45-position-de-la-sfpio-sur-le-prf.html>.
- 100. SHAH M, DESHPANDE N, BHARWANI A et coll.**  
Effectiveness of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: A systematic review and meta-analysis.  
J Indian Soc Periodontol 2014;**18**(6):698-704.
- 101. SHARMA A, PRADEEP AR.**  
Treatment of 3-wall intrabony defects in patients with chronic periodontitis with autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical trial.  
J Periodontol 2011;**82**(12):1705-12.
- 102. SHIVASHANKAR VY, JOHNS DA, VIDYANATH S et coll.**  
Combination of platelet rich fibrin, hydroxyapatite and PRF membrane in the management of large inflammatory periapical lesion.  
J Conserv Dent 2013;**16**(1):261-4.
- 103. SHUBHASHINI N, KUMAR RV, SHIJA AS et coll.**  
Platelet-rich fibrin in treatment of periapical lesions: a novel therapeutic option.  
Chin J Dent Res 2013;**16**(1):79-82.

- 104. SIGUSH B, BEIER M, KLINGER G et coll.**  
A 2-step non-surgical procedure and systemic antibiotics in the treatment of rapidly progressive periodontitis.  
J Periodontol 2001;**72**(3):275-83.
- 105. SINGH A, KOHLI M, GUPTA N.**  
Platelet rich fibrin: A novel approach for osseous regeneration.  
J Maxillofac Oral Surg 2012;**11**(4):430–434.
- 106. SIMION M, BALDONI M, ROSSI P et coll.**  
A comparative study of the effectiveness of e-PTFE membranes with and without early exposure during the healing period.  
Int J Periodont Rest Dent 1994;**14**(2):166-80.
- 107. SIMONPIERI A, DEL CORSO M, SAMMARTINO G et coll.**  
The relevance of Choukroun’s platelet- rich fibrin(PRF) and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part I: A new grafting protocol.  
Implant Dent 2009;**18**:102-111.
- 108. SIMONPIERI A, DEL CORSO M, SAMMARTINO G et coll.**  
The relevance of Choukroun’s platelet- rich fibrin(PRF) and metronidazole during complex maxillary rehabilitations using bone allograft. Part II: Implant surgery, prosthodontics and survival.  
Implant Dent 2009;**18**:220-229.
- 109. SIMONPIERI A, DOHAN D.**  
The relevance of PRF during complex bimaxillary rehabilitations, using multiple bone grafts, post-avulsion implantations and immediate loading: A case report (in French).  
Implant 2005;**11**:33-47.
- 110. SOFFER E, OUHAYOUN JP, ANAGNOSTOU F.**  
Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;**95**(5):521-8.
- 111. SU CY, KUO YP, TSENG YH et coll.**  
In vitro release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF): a proposal to optimize the clinical applications of PRF.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009;**108**(1):56-61.
- 112. SUTTAPREYASRI S, LEEPONG N.**  
Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation.  
J Craniofac Surg 2013;**24**(4):1088-94.
- 113. TAJIMA N, OHBA S, ASAHINA I.**  
Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material.  
Int J Oral Maxillofac Implants 2013;**28**(1):77-83.
- 114. TANYA J, THOMAS BS.**  
Platelet rich fibrin membrane for recession coverage.  
E-J Dent 2012;**2**(3):223-227.
- 115. TARNOW DP, MAGNER AW, FLETCHER P.**  
The effect of the distance from the contact point to the crest of bone on the presence or absence of the interproximal dental papilla.  
J Periodontol 1992;**63**(12):995-6.

- 116. THAMARAISELVAN M, ELAVARASU S, THANGAKUMARAN S et coll.**  
Comparative clinical evaluation of coronally advanced flap with or without platelet rich fibrin membrane in the treatment of isolated gingival recession.  
J Indian Soc Periodontol 2015;**19**(1):66-71.
- 117. THORAT M, PRADEEP AR, PALLAVI B.**  
Clinical effect of autologous platelet-rich fibrin in the treatment of intra-bony defects: a controlled clinical trial.  
J Clin Periodontol 2011;**38**(10):925-32.
- 118. TIGGELMAN AM, BOERS W, LINTHORST C et coll.**  
Interleukin-6 production by human liver (myo)fibroblasts in culture. Evidence for a regulatory role of LPS, IL-1 beta and TNF alpha.  
J Hepatol 1995;**23**(3):295-306.
- 119. TOFFLER M, TOSCANO N, HOLTZCLAW D et coll.**  
Osteotome-mediated sinus floor elevation using only platelet-rich fibrin: an early report on 110 patients.  
Implant Dent 2010;**19**(5):447-56.
- 120. TOFFLER M, TOSCANO N, HOLTZCLAW D et coll.**  
Introducing Choukroun's Platelet Rich Fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu.  
J Implant Adv Clin Dent 2009;**1**(6):21-32.
- 121. TUNALI M, ÖZDEMİR H, KÜÇÜKODACI Z et coll.**  
A novel platelet concentrate for guided bone regeneration: Titanium prepared platelet-rich fibrin (T-PRF).  
Gulhane Med J 2015;**57**(2):102-106.
- 122. TSAI CH, SHEN SY, ZHAO JH et coll.**  
Platelet-rich fibrin modulates cell proliferation of human periodontally related cells in vitro.  
J Dent Sci 2009;**4**(3):130-135.
- 123. UPTAL KUMAR D, ADITYA M, NABANITA B.**  
The healing touch of PRF-a case report.  
Int J Healthcare Biomed Res 2014;**2**(3):37-41.
- 124. VIJAYALAKSHMI R, RAJMOHAN CS, DEEPALAKSHMI D et coll.**  
Use of platelet rich fibrin in a fenestration defect around an implant.  
J Indian Soc Periodont 2012;**16**(1):108-112.
- 125. WALLACE SS, FROUM SJ, CHO SC et coll.**  
Sinus augmentation utilizing anorganic bovine bone (Bio-Oss) with absorbable and nonabsorbable membranes placed over the lateral window: Histomorphometric and clinical analyses.  
Int J Periodont Rest Dent 2005;**25**(6):551-9.
- 126. WHITMAN DH, BERRY RL, GREEN DM.**  
Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery.  
J Oral Maxillofac Surg 1997;**55**(11):1294-9.
- 127. WINKLER R, PASLEAU F, BOUSSIF N et coll.**  
The IGF system: summary and recent data.  
Rev Med Liege 2000;**55**(7):725-39.

- 128. WITHERSPOON DE, SMALL JC, HARRIS GZ.**  
Mineral trioxide aggregate pulpotomies: a case series outcomes assessment.  
J Am Dent Assoc 2006;**137**(5):610-8.
- 129. YU J, USTACH C, KIM HR.**  
Platelet-derived growth factor signaling and human cancer.  
J Biochem Mol Biol 2003;**36**(1):49-59.
- 130. ZAHO JH, TSAI CHANG YC.**  
Clinical and histologic evaluations of healing in an extraction socket filled with platelet-rich fibrin.  
J Dent Sci 2011;**6**(2):116-122.
- 131. ZAPF J, DONATH MY, SCHMID C.**  
Spectrum of effectiveness of insulin- like growth factors (IGF).  
Schweiz Med Wochenschr 2000;**130**:190-5.
- 132. ZETU L, WANG HL.**  
Management of inter-dental/inter-implant papilla.  
J Clin Periodontol 2005;**32**(7):831-9.
- 133. ZHANG Y, TANGL S, HUBER CD et coll.**  
Effects of Choukroun's platelet-rich fibrin on bone regeneration in combination with deproteinized bovine bone mineral in maxillary sinus augmentation: a histological and histomorphometric study.  
J Craniomaxillofac Surg 2012;**40**(4):321-8.

**HAJJAR (Alexandre) et LAIGNEAU (Dorian).** – Intérêt du Platelet-Rich Fibrin en chirurgie orale, parodontale et implantaire. – 98 f. ; 14 ill. ; 22 tabl. ; 133 réf. ; 30 cm (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2016)

## RÉSUMÉ

Le PRF est un concentré plaquettaire de seconde génération enrichi en facteurs de croissance. De nos jours, ce biomatériau totalement autologue est utilisé en pratique courante en cabinet dentaire. Il semble avoir une action de « facilitateur » de cicatrisation en stimulant les phénomènes physiologiques de régénération tissulaire. De ce fait, il représente un adjuvant thérapeutique complémentaire dans de nombreux domaines de l'odontologie tels que la chirurgie orale, la parodontologie ou l'implantologie. Le PRF présente de nombreux avantages à condition d'être capable d'en évaluer de manière impartiale et rigoureuse les effets réels.

Ainsi, l'objectif de ce travail est de cibler les indications odontologiques dans lesquelles le PRF aurait un intérêt légitime.

L'analyse bibliographique permet de mettre en évidence une faiblesse du niveau de preuve scientifique des nombreuses publications.

De nouvelles études contrôlées randomisées, à long terme sont donc nécessaires afin de pouvoir statuer scientifiquement sur l'intérêt du PRF dans les applications cliniques de l'odontologie.

## RUBRIQUE DE CLASSEMENT

Chirurgie bucco-dentaire

## MOTS CLÉS MESH

Fibrine - *Fibrin*

Plaquettes - *Blood Platelets*

Implantologie - *Implantology*

Chirurgie stomatologique (spécialité) - *Surgery, Oral*

Parodontie - *Periodontology*

## JURY

Président ; Professeur Soueidan A.

Assesseur : Dr Badran Z.

Directeur : Dr Kimakhe S.

Co-directeur : Dr Boëdec Anne

## ADRESSES DES AUTEURS

6, Rue de la Juiverie – 44000 Nantes

hajjar.alexandre@gmail.com

7, Allée Duquesne – 44000 Nantes

laigneau.dorian@gmail.com