

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER  
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

---

Année 2016

Thèse : 2016-TOU3-3079

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement par

**Clément CARREIRAS**

Le 15 décembre 2016

---

**Apports du *Platelet Rich Fibrin* en chirurgie parodontale**

Directeur de thèse : Dr. Alexia VINEL

---

**JURY**

Président	Professeur NABET Cathy
Assesseur	Docteur BARTHET Pierre
Assesseur	Docteur LAURENCIN-DALICIEUX Sara
Assesseur	Docteur VINEL Alexia



UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER  
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

---

Année 2016

Thèse : 2016-TOU3-3079

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement par

**Clément CARREIRAS**

Le 15 décembre 2016

---

**Apports du *Platelet Rich Fibrin* en chirurgie parodontale**

Directeur de thèse : Dr. Alexia VINEL

---

**JURY**

Président	Professeur NABET Cathy
Assesseur	Docteur BARTHET Pierre
Assesseur	Docteur LAURENCIN-DALICIEUX Sara
Assesseur	Docteur VINEL Alexia





## Faculté de Chirurgie Dentaire



### ➔ DIRECTION

#### DOYEN

Mr Philippe POMAR

#### ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONOT

#### CHARGÉS DE MISSION

Mr Karim NASR

Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN

#### PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Anne-Marie GRIMOUD

#### RESPONSABLE ADMINISTRATIF

Mme Marie-Christine MORICE

### ➔ HONORARIAT

#### DOYENS HONORAIRES

Mr Jean LAGARRIGUE <sup>+</sup>

Mr Jean-Philippe LODTER

Mr Gérard PALOUDIER

Mr Michel SIXOU

Mr Henri SOULET

### ➔ ÉMÉRITAT

Mr Damien DURAN

Mme Geneviève GRÉGOIRE

Mr Gérard PALOUDIER



### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### 56.1 PÉDODONTIE

*Chef de la sous-section :*

*Mme BAILLEUL-FORESTIER*

Professeurs d'Université :

Mme BAILLEUL-FORESTIER, Mr VAYSSE

Maîtres de Conférences :

Mme NOIRRI-ESCLASSAN, Mme VALERA

Assistants :

Mme DARIES, Mr MARTY

**Adjoints d'Enseignement :**

Mr DOMINÉ

#### 56.2 ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

*Chef de la sous-section :*

*Mr BARON*

Maîtres de Conférences :

Mr BARON, Mme LODTER, Mme MARCHAL-SIXOU, Mr ROTENBERG,

Assistants :

Mme GABAY-FARUCH, Mme YAN-VERGNES

Assistant Associé :

Mr BOYADZHIEV

#### 56.3 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE

*Chef de la sous-section :*

*Mr HAMEL*

Professeurs d'Université :

Mme NABET, Mr SIXOU

Maîtres de Conférences :

Mr HAMEL, Mr VERGNES

Assistant :

Mlle BARON

**Adjoints d'Enseignement :**

Mr DURAND, Mr PARAYRE

57.1 PARODONTOLOGIE

*Chef de la sous-section :* Mr BARTHET  
 Maîtres de Conférences : Mr BARTHET, Mme DALICIEUX-LAURENCIN  
 Assistants : Mr RIMBERT, Mr ANDUZE-ACHER  
 Adjoint d'Enseignement : Mr CALVO, Mr LAFFORGUE, Mr SANCIER, Mr BARRE

57.2 CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE, ANESTHÉSIOLOGIE ET RÉANIMATION

*Chef de la sous-section :* Mr COURTOIS  
 Maîtres de Conférences : Mr CAMPAN, Mr COURTOIS, Mme COUSTY  
 Assistants : Mme CROS, Mme GAROBY-SALOM  
 Adjoint d'Enseignement : Mr FAUXPOINT, Mr L'HOMME, Mme LABADIE

57.3 SCIENCES BIOLOGIQUES (BIOCHIMIE, IMMUNOLOGIE, HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE, GÉNÉTIQUE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE, BACTÉRIOLOGIE, PHARMACOLOGIE

*Chef de la sous-section :* Mr POULET  
 Professeur d'Université : Mr KEMOUN  
 Maîtres de Conférences : Mme GRIMOUD, Mr POULET, Mr BLASCO-BAQUE  
 Assistants : Mr BARRAGUÉ, Mme DUBOSC, Mr LEMAITRE,  
 Assistant Associé : Mme FURIGA-CHUSSEAU  
 Adjoint d'Enseignement : Mr SIGNAT,

58.1 ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

*Chef de la sous-section :* Mr DIEMER  
 Professeur d'Université : Mr DIEMER  
 Maîtres de Conférences : Mr GUIGNES, Mme GURGEL-GEORGELIN, Mme MARET-COMTESSE  
 Assistants : Mr BONIN, Mr BUORO, Mme DUEYMES, Mme. RAPP, Mr. MOURLAN, Mme PECQUEUR  
 Adjoint d'Enseignement : Mr BALGUERIE, Mr ELBEZE, Mr MALLET

58.2 PROTHÈSES (PROTHÈSE CONJOINTE, PROTHÈSE ADJOINTE PARTIELLE, PROTHÈSE COMPLÈTE, PROTHÈSE MAXILLO-FACIALE)

*Chef de la sous-section :* Mr CHAMPION  
 Professeurs d'Université : Mr ARMAND, Mr POMAR  
 Maîtres de Conférences : Mr BLANDIN, Mr CHAMPION, Mr ESCLASSAN, Mme VIGARIOS, Mr. DESTRUHAUT  
 Assistants : Mr. CHABRERON, Mr EMONET-DENAND, Mr. KNAFO, Mme. SELVA, Mme. ROSCA  
 Adjoint d'Enseignement : Mr. BOGHANIM, Mr. FLORENTIN, Mr. FOLCH, Mr. GHRENASSIA,  
 Mme. LACOSTE-FERRE, Mr. POGÉANT, Mr. RAYNALDY, Mr. GINESTE

58.3 SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES, OCCLUSODONTIQUES, BIOMATÉRIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE

*Chef de la sous-section :* Mme JONIOT  
 Maîtres de Conférences : Mme JONIOT, Mr NASR  
 Assistants : Mr. CANCEILL, Mme. GARNIER, Mr. OSTROWSKI  
 Adjoint d'Enseignement : Mr AHMED, Mme BAYLE-DELANNÉE, Mme MAGNE, Mr VERGÉ

-----

L'université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.  
 (Délibération en date du 12 Mai 1891).

Mise à jour au 17 novembre 2016

## **Remerciements**

*A ma famille, à mes modèles, à leurs valeurs qui me guident, qui m'honorent et qui m'élèvent.*

*A mes amis, plutôt fidèles, parfois un peu caractériels, souvent très tendres et toujours très drôles.*

*A Camille, à sa douceur, à son écoute et à son caractère qui me construisent et m'apaisent au quotidien.*

*A Raspoutine, à sa grâce féline, à ses longues siestes et à son affection.*

*A notre présidente du jury,*

**Madame le Professeur NABET Cathy**

- Professeur des Universités, Praticien hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Diplôme d'Etudes Approfondies de Santé Publique – Epidémiologie
- Docteur de l'Université Paris XI,
- Habilitation à Diriger des Recherches (HDR),
- Lauréate de la Faculté de Médecine,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier,
- Lauréate de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire

*Nous sommes honorés que vous ayez accepté la présidence de ce jury de thèse.  
Nous avons eu le plaisir de profiter de vos compétences et de votre enseignement. Vos  
connaissances et votre expérience sont source de respect et d'intérêt pour nous.  
Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance, de notre profond respect et de  
notre estime à votre égard.*

*A notre jury de thèse,*

**Monsieur le Docteur BARTHET Pierre**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Responsable de la sous-section : Parodontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier.

*Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse.  
Nous avons apprécié votre accompagnement et votre expertise dans notre enseignement  
au cours de nos années d'étude.  
Veuillez trouver ici le témoignage de notre respect et de notre gratitude.*

*A notre jury de thèse,*

**Madame le Docteur LAURENCIN-DALICIEUX Sara**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Universitaire de Parodontologie.

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse.  
Vos connaissances et votre disponibilité sont pour nous source d'estime et d'intérêt.  
Qu'il nous soit permis de vous exprimer nos sincères remerciements et notre profond  
respect.*



*A notre directeur de thèse,*

**Madame le Docteur VINEL Alexia**

- Ancienne assistante hospitalo-universitaire d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier
- Diplôme d'Université de Recherche Clinique en Odontologie,
- Diplôme d'Université de Parodontologie,
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

*Je suis très honoré que vous ayez accepté de diriger cette thèse.  
Je vous remercie pour l'implication et la bienveillance dont vous avez fait preuve au cours  
de nos années d'étude.  
Je vous remercie également pour vos précieux conseils, votre disponibilité et le soutien  
que vous nous avez apportés dans la direction de ce travail.  
Veuillez trouver dans cette thèse le témoignage de ma sympathie et de ma gratitude.*

## **TABLES DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>13</b>
<b>I Les suites opératoires : un inconvénient en chirurgie parodontale.....</b>	<b>14</b>
A. La douleur .....	14
1- La douleur comme frein à la compliance du patient .....	14
2- La douleur comme corollaire à la chirurgie parodontale .....	14
B. L'Œdème.....	17
C. Palier aux complications de la chirurgie parodontale .....	17
1- La prescription médicamenteuse .....	17
2- L'approche technique : chirurgie minimalement invasive.....	18
3- L'approche biologique : le PRF .....	18
<b>II Le PRF : présentation, composition et fonctionnement biologique. ....</b>	<b>20</b>
A. Présentation.....	20
1- Mode opératoire .....	20
2- Classification .....	23
3- Utilisation du PRF.....	23
B. Rappels sur l'hémostase.....	23
C. La composition du PRF .....	25
1- Le caillot de fibrine .....	25
2- Le fibrinogène .....	26
3- Les plaquettes sanguines .....	27
4- Les cytokines plaquettaires : .....	29
5- Les cytokines leucocytaires.....	29
D. Les effets biologiques du PRF dans la cicatrisation : .....	31
1- Une architecture favorable .....	31
2- L'angiogénèse .....	34

3- L'immunité.....	35
4- La prolifération et induction cellulaire.....	36
<b>III Les applications cliniques du PRF en odontologie.....</b>	<b>39</b>
A. Le PRF dans le traitement des défauts infra-osseux.....	39
B. Les comblements sinusiens (Sinus Lift). .....	42
1- Le PRF comme unique matériau de comblement. ....	42
2- Le PRF ajouté à un substitut osseux de type allogénique. ....	44
3- Le PRF ajouté à un substitut osseux de type xénogénique. ....	45
4- Résumé de l'action du PRF dans les comblements sinusiens. ....	45
C. Chirurgie plastique parodontale.....	46
<b>IV Discussion et controverses .....</b>	<b>49</b>
A. Les aspects médico-légaux. ....	49
B. Conflit d'intérêts. ....	50
C. Des études fondamentales discutables. ....	51
1- Les études in vitro .....	51
2- L'expérimentation animale .....	52
D. Des études cliniques contestables.....	52
E. La transition in vitro/in vivo. ....	54
G. La standardisation du protocole de fabrication et d'utilisation du PRF. ....	56
<b>V Etude exploratoire pour l'évaluation de l'efficacité du PRF.....</b>	<b>58</b>
A. Protocole.....	58
1- Objectif de l'étude, critères d'inclusion et chronologie de la collecte des informations. ....	58
2- Informations à collecter selon la technique chirurgicale.....	60
3- Questionnaire à l'attention du patient .....	60
B. Présentation d'un cas clinique .....	61
1- Situation initiale .....	61

2- Intervention chirurgicale .....	62
3- Situation post opératoire.....	63
C. Discussion .....	65
1- Avantages du protocole proposé .....	65
2- Limites du protocole proposé.....	65
3- Les solutions d'optimisation de l'étude .....	66
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>67</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>68</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>70</b>

## **INTRODUCTION**

Depuis la naissance de la médecine moderne, la maîtrise de la douleur est un enjeu essentiel. Les médecins, et à plus forte raison les chirurgiens, ont voulu faciliter et améliorer la cicatrisation pour atténuer les suites opératoires. Si l'essor de la technique au cours des dernières décennies a permis des actes chirurgicaux de moins en moins invasifs et traumatisants, des innovations biologiques, visant à potentialiser la cicatrisation, sont apparues en parallèle. Les colles de fibrine tout d'abord, puis au grès des découvertes et des obligations légales, les concentrés plaquettaires.

Le *Platelet Rich Fibrin* (PRF) est un concentré plaquettaire autologue qui mime une matrice cicatricielle constituant un véritable guide pour les différents éléments cellulaires d'une part, et libérant des facteurs de croissance et des cytokines au plus près du site lésé d'autre part (1).

Dans ce travail, nous allons dans un premier temps nous questionner sur ce qui caractérise la douleur en chirurgie dentaire et qui justifie sa prise en charge par des techniques innovantes. Dans un deuxième temps, nous présenterons le PRF et nous nous interrogerons sur sa composition et son fonctionnement biologique avant d'aborder ses diverses applications cliniques en parodontie. Pour finir nous tenterons de poser un regard critique sur le PRF avant de proposer une étude clinique visant à apprécier les effets cliniques de ce dernier.

# **I Les suites opératoires : un inconvénient en chirurgie parodontale**

## **A. La douleur**

La douleur s'impose comme une suite opératoire évidente concernant la chirurgie parodontale. Sa maîtrise apparaît en dentisterie moderne comme inhérente à une pratique raisonnée.

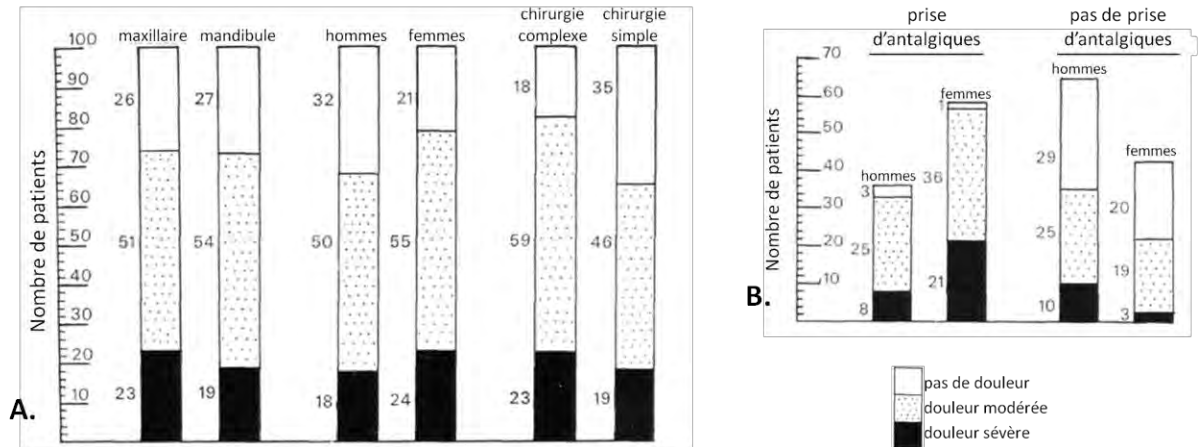
### **1- La douleur comme frein à la compliance du patient**

La douleur peut être un frein à la compliance du patient. En effet, Eli et al. ont montré en 2003 que la douleur doit toujours être considérée comme productrice d'anxiété (2). Ainsi, l'éviter c'est augmenter l'adhésion du patient à son plan de traitement. Les auteurs de cette étude ont établi une corrélation positive entre la représentation que le patient se fait de la douleur et son état d'anxiété (2).

### **2- La douleur comme corollaire à la chirurgie parodontale**

Dès les premiers pas de la chirurgie parodontale, des études ont examiné la douleur. Une des difficultés majeures inhérentes à l'étude de la douleur est que cette dernière est une réponse purement subjective à un stimulus ; elle ne peut donc être évaluée que par l'individu l'expérimentant. Strahan et al, en 1967, ont étudiée la douleur postopératoire auprès de 200 patients sur lesquels ont été pratiqués des chirurgies dites simples, comme des gingivectomies (n = 50), ou des chirurgies dites complexes, comme des lambeaux d'assainissement (n = 50) (3). Aucune prescription médicamenteuse n'a été faite aux patients, il leur a juste été conseillé d'utiliser l'antalgique de leur choix s'ils le jugeaient nécessaire. Une semaine après l'intervention chirurgicale, il a été demandé aux patients de décrire la douleur postopératoire ressentie selon 3 possibilités : pas de douleur, douleur modérée, douleur sévère (Figure 1). Dans le cas des chirurgies simples 65% des patients ont déclaré avoir ressenti des douleurs (sévere ou modéré) et jusqu'à 82% dans les chirurgies complexes ; l'arcade opérée et le sexe du patient n'ont pas eu d'impact sur la douleur ressentie. Par ailleurs, il a été demandé aux patients s'ils avaient eu recours à une antalgie médicamenteuse et en conséquence, si le soulagement avait été complet, partiel ou inexistant. Ainsi, presque la moitié des sujets a eu

recours à une analgésie, dont quatre à titre préventif ; il ressort que dans cette étude, les femmes ont plus fréquemment pris un analgésique en cas de douleur que les hommes (figure 1).



**Figure 1 : Douleur postopératoire et prise d'analgésique après une chirurgie parodontale**

**A.** incidence et sévérité de la douleur ressentie en fonction de l'arcade opérée, du sexe et du type de chirurgie. **B.** incidence et sévérité de la douleur en fonction du sexe et de la prise d'analgésique.

Figure modifiée d'après Strahan et al 1967 (3).

Maîtriser la douleur paraît d'autant plus important en parodontologie que Mei Lee et al. ont montré en 2016 que la chirurgie plastique parodontale et les chirurgies complexes (régénération parodontale, augmentation osseuse, ...) peuvent s'accompagner de souffrances postopératoires supérieures aux chirurgies simples (débridement chirurgical, pose d'implant simple, ..) (4). Les auteurs ont relevé celles-ci sur 253 patients pour 330 interventions chirurgicales à l'aide d'une échelle d'évaluation numérique (NRS, pour *Numeric Rating Scale*) permettant de relever la douleur sur une échelle de 1 à 10. Une semaine après l'intervention, les auteurs ont mis en évidence que les chirurgies complexes et plastiques parodontales étaient associées à une douleur plus importante que les chirurgies simples. De plus, la dose et la durée de consommation d'analgésiques étaient significativement supérieures après une chirurgie complexe par rapport à une chirurgie simple (4)

De nombreuses études ont eu pour but d'observer les caractéristiques de la douleur en chirurgie parodontale afin de mieux la comprendre et donc de mieux la prévenir. En voici quelques-unes.

- La douleur dépend de la technique chirurgicale

Dans une publication parue en 2007, Canakci et al. ont évalué auprès de 56 patients atteints de parodontite chronique la douleur et les hypersensibilités postopératoires ainsi que l'inconfort ressenti au cours de différents traitements parodontaux à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) (5). Les auteurs ont montré que la majorité des patients, 76,8 à 92,9% selon la technique chirurgicale utilisée, a souffert durant les jours suivant l'intervention. Par ailleurs, l'étude a montré que la douleur dépendait toujours de la thérapeutique mise en œuvre, la technique non chirurgicale étant toujours la moins douloureuse.

- La douleur dépend du praticien.

Une étude publiée en 2011 par Lopez et al. a étudié les suites opératoires d'une chirurgie parodontale résectrice auprès de patients soignés par des praticiens suivant une formation postuniversitaire en parodontologie ou par des parodontistes confirmés (6). Cette étude regroupait 271 patients dont 122 ont été traités par les parodontistes débutants et 149 par les praticiens expérimentés. Les résultats ont montré que les suites opératoires, qu'il s'agisse de la sensibilité aux variations de température, de l'œdème ou de la douleur, sont significativement inférieures chez les patients du deuxième groupe (figure 2).

Postoperative Parameters	PG Periodontal Students (Mean ± SD)	Experienced Periodontists (Mean ± SD)
Bleeding	0.55 ± 1.35	0.46 ± 1.24
Thermal sensitivity	2.54 ± 2.64	1.32 ± 2.56*
Edema	3.02 ± 2.37	1.33 ± 2.11†
Pain	3.07 ± 2.42	1.67 ± 2.41†

**Figure 2 :** Résultats d'une étude sur les suites opératoires selon l'expérience du praticien.

Les sensibilités thermiques, l'œdème et la douleur sont significativement supérieurs dans le groupe des praticiens en post-graduate.

\*  $P > 0.05$  ; †  $P < 0.001$

Figure issue de Lopez et al, 2011 (6).

- La douleur ne dépend pas de la durée de l'intervention.

Une publication datant de 1983 s'est intéressée à l'impact de la durée d'une intervention de chirurgie parodontale sur la douleur postopératoire (7). Dans cette étude, les auteurs ont mesuré chez 100 patients la douleur ressentie après diverses interventions. Après avoir



rapporté le score obtenu sur l'EVA à la durée de la chirurgie, ils n'ont pas pu montrer d'association entre ces deux éléments.

## **B. L'Œdème**

L'œdème constitue lui aussi une suite opératoire fréquemment retrouvée chez les patients ayant subis des interventions de chirurgie parodontale.

Dans l'étude menée par Mei et al citée précédemment, sur les 253 patients ayant subi différents types de chirurgies implantaires et parodontales, seulement 38% des patients traités ne se sont pas plaints d'œdème postopératoire et plus de 51% ont affirmé avoir présenté de l'œdème entre 2 et 7 jours après l'intervention, la durée médiane de l'œdème se situant à 2 jours (4). Dans cette étude, les prescriptions postopératoires comprenaient uniquement des antalgiques et des bains de bouches antiseptiques. Les auteurs de cette étude ont ainsi noté une corrélation positive entre l'apparition d'un œdème et l'évaluation de la douleur postopératoire par le patient (4). Ce résultat est cependant à nuancer étant donné que l'œdème lui-même peut être source de douleur.

Dans une autre étude, publiée en 2004, suite à un lambeau avec préservation papillaire, sans prescription d'anti-inflammatoires stéroïdiens, les auteurs ont constaté la présence d'œdème chez 28% des patients, sur un total de 172 sujets ayant reçu un lambeau avec préservation papillaire (8).

## **C. Palier aux complications de la chirurgie parodontale**

Afin d'éviter les suites postopératoires mentionnées ci-dessus, outre une médication adaptée, deux approches sont envisageables. Une approche technique, avec l'apport de la chirurgie minimalement invasive et une approche biologique basée sur l'utilisation de PRF (pour *Platelet rich Fibrin*).

### **1- La prescription médicamenteuse**

Pour faire face aux suites opératoires que sont la douleur et l'œdème, une médication adaptée est souvent nécessaire.

#### a. Anti-inflammatoires stéroïdiens, les corticoïdes

Les corticoïdes sont indiqués pour la prévention des manifestations inflammatoires telles que l'œdème et le trismus. Leur activité antalgique est modeste, il faut donc leur associer des antalgiques. Pour des raisons pharmacocinétiques la molécule la plus utilisée est la prednisone. La posologie quotidienne moyenne conseillée est de 1/mg/kg de poids corporel, en prise unique per os, au minimum 4 heures avant l'intervention ; la durée de traitement est de 3 à 5 jours (9).

#### b. Antalgiques

Le traitement pharmacologique de la douleur en chirurgie buccale doit être prescrit de manière systématique et pour une durée suffisante, en fonction des facteurs prédictifs identifiés par le praticien. Selon l'intervention chirurgicale, la prescription médicamenteuse peut faire appel à des antalgiques de palier 1 ou 2 (10).

### **2- L'approche technique : chirurgie minimalement invasive**

La chirurgie minimalement invasive est un concept qui a pour fondements la préservation des structures, l'économie tissulaire et l'amélioration des suites opératoires (11). Elle nécessite pour cela l'utilisation d'un matériel bien spécifique miniaturisée et se réalise sous aide optique (12).

Ces techniques visent à réduire les traumatismes tissulaires, à préserver la vascularisation du lambeau et donc à diminuer les effets secondaires et l'inconfort inhérents à tout acte chirurgical (13,14).

### **3- L'approche biologique : le PRF**

Le PRF est défini comme un concentré plaquettaire permettant de rassembler en une seule membrane de fibrine l'ensemble des constituants favorables à la cicatrisation présents dans un prélèvement sanguin. 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 (1).

### Historique :

En 1943, Young et Medawar ont réussi à réunir à l'aide de fibrine les extrémités d'un nerf périphérique coupé (15). Dans les années 1970, Matras et al. ont eux aussi observé les propriétés de cicatrisation du caillot de fibrine dérivé du sang ; afin d'amplifier celles-ci, ils ont augmenté la concentration en fibrine avant de l'utiliser comme colle chirurgicale en chirurgie maxillo-faciale (16). Ces colles ont tout de suite suscité beaucoup d'intérêt et été rapidement produites par l'industrie pharmaceutique. Cependant, comme il s'agissait d'un produit dérivé du sang, elles présentaient donc un risque viral infime mais pas nul, c'est pourquoi elles ont été interdites aux Etats Unis en 1978.

Dans les années 80 et 90, avec l'engouement des cliniciens pour le concept de thérapie cellulaire, la recherche s'est intéressée de nouveau à ces technologies dérivées de la fibrine. C'est ainsi que sont nés les cPRP, pour *concentrated Platelet Rich Plasma*. Il s'agit de concentrés plaquettaires autologues issus de la double centrifugation d'un prélèvement sanguin réalisé sous anticoagulant, suivi d'une activation des plaquettes par ajout de thrombine bovine et de chlorure de calcium (1). Cette technique est de plus en plus utilisée en médecine dans le traitement de l'arthrose (17) et des tendinopathies (18). De nombreuses dénominations sont retrouvées dans la littérature, ainsi le PRP est utilisé en hématologie transfusionnelle alors que le cPRP ou le PRGF pour *Plasma Rich in Growth Factor* sont autant de concentrés plaquettaires utilisés en tant qu'adjuvants chirurgicaux à application topique qui diffèrent sensiblement selon les protocoles de préparation et les indications (19).

Choukroun et son équipe ont mis au point en 2001 une technique sœur des cPRP, un concentré plaquettaire autologue issu d'une seule centrifugation cette fois-ci et sans ajout de thrombine ni d'agent extérieur : le *Platelet Rich Fibrin* ou PRF (20). Ses avantages sont un protocole simplifié sans manipulation chimique du sang (ajout d'anticoagulant, de thrombine...), une origine purement autologue et un coût plus faible.

## **II Le PRF : présentation, composition et fonctionnement biologique.**

### **A. Présentation**

Le PRF est obtenu par simple centrifugation de sang prélevé sur le patient sans ajout d'autres substances. C'est une matrice naturelle et autogène, à application topique, qui a vocation à amener les éléments nécessaires à la cicatrisation directement sur le site chirurgical (19).

#### **1- Mode opératoire**

Le protocole d'utilisation du PRF est le suivant (1) :

- Prélèvement de 10 ml de sang chez le patient

Le prélèvement peut être réalisé par le chirurgien-dentiste s'il a été formé ou un(e) infirmière(e) (figure 3) (21). Il faut prélever le sang veineux au niveau de la veine saphène externe ou de la veine basilique (pli du coude), plus facile d'accès dans le cadre de l'odontologie.



**Figure 3 :** Prélèvement sanguin veineux au niveau du pli du coude.  
*Figure issue du site internet infirmier.com.*

Matériel : Tubes, porte-tube, préleveur.

- Centrifugation à 3000 tours/minute durant 10 minutes.

La centrifugation doit s'effectuer rapidement après le prélèvement sous peine d'échec si le sang a déjà commencé sa coagulation trop longtemps avant la centrifugation.

Matériel : Centrifugeuse (figure 4).



**Figure 4 :** Centrifugeuse utilisée pour la formation de PRF.  
*Photographie prise dans service d'odontologie de Rangueil, CHU de Toulouse.*

Après le déclenchement des cascades enzymatiques des plaquettes, le fibrinogène est transformé en fibrine sous l'action de la thrombine. Un caillot de fibrine se forme dans lequel sont emprisonnés de nombreuses plaquettes et autres facteurs de croissance (figure 5) (1).



**Figure 5 :** Tube à essai à l'issue de la centrifugation.  
Plasma acellulaire ou Platelet Poor Plasma (PPP) B. Caillot de fibrine ou Platelet Rich Fibrin (PRF) C. Culot d'hématies.  
*Figure modifiée d'après Dohan et al, 2006 (1).*

- Récupération du caillot de fibrine enrichi en plaquettes.

Pour obtenir le PRF, une aide-opérateur retire 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, pour tout ou partie, en membrane. Le chirurgien saisit les différents *coaguli* et les dépose sur une compresse stérile. Une seconde compresse stérile est ensuite positionnée délicatement sur la première, puis une légère pression est appliquée sur l'ensemble jusqu'à obtenir une membrane (figure 6). 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 (19).

Matériel : cupule, ciseaux/bistouri, précelles/pinces droites, compacteur (ou plaque de verre).



**Figure 6 : Protocole de fabrication de la membrane de PRF.**

A. Séparation du culot d'hématie et du *coagulum* à l'aide d'une paire de ciseaux stériles. B. *Coaguli* sur une compresse stérile. C. Membrane de PRF obtenue suite à la compression d'une compresse sur l'autre.

*Photographies prises dans service d'odontologie de Rangueil, CHU de Toulouse.*

Les erreurs de manipulation sont extrêmement préjudiciables à la qualité du PRF. En effet, le sang commence à coaguler dès qu'il touche la paroi du tube. Durant la centrifugation le fibrinogène va se positionner dans la zone médiane du tube. Si la polymérisation s'opère trop tôt durant la centrifugation, la fibrine ne sera pas encore au niveau de la zone médiane et la polymérisation se fera de manière diffuse dans le tube. Il est donc indispensable d'être rapide (19).

## **2- Classification**

Il existe deux types de PRF qui ne possèdent pas le même mode opératoire et donc pas la même constitution : il s'agit du *Leucocyte-poor* ou *Pure Platelet Rich Fibrin* (P-PRF) et du *Leucocyte and Platelet-Rich Fibrin* (L-PRF). Le protocole que nous avons présenté ainsi que la suite de cette thèse concernent le L-PRF dont la technique a été proposée par le docteur Joseph Choukroun en 2001. Il s'agit d'une technique simple, peu coûteuse et sans ajout de substance avant centrifugation (20).

## **3- Utilisation du PRF.**

PRF est également utilisé en médecine du sport et en chirurgie orthopédique, par exemple dans le traitement des tendinopathies, sous forme d'application topique et ou d'infiltration (22). Il est étudié et utilisé notamment pour soigner la coiffe des rotateurs. (23).

## **B. Rappels sur l'hémostase**

Il nous paraît nécessaire de rappeler brièvement les principes de l'hémostase et sa chronologie avant de nous intéresser à la composition et au fonctionnement biologique du PRF.

L'hémostase répond à l'ensemble de ces mécanismes physiologiques et comprend plusieurs étapes intriquées et interdépendantes (24) :

- **L'hémostase primaire**, première étape du contrôle hémorragique, conduit au thrombus plaquettaire et dure de 3 à 5 minutes.
- **L'hémostase secondaire**, ou coagulation plasmatique, a pour rôle de consolider le thrombus plaquettaire par la constitution d'un réseau protéique de fibrine ; elle dure de 5 à 10 minutes.
- **La fibrinolyse** assure secondairement la dégradation enzymatique de la masse fibrino-plaquettaire à l'issue de la réparation vasculaire ; elle s'étend de 48 à 72 heures.

Nous allons succinctement détailler les 2 premières étapes.

- L'hémostase primaire :

Elle a pour but de mettre en place une barrière afin d'obstruer la brèche, c'est le clou plaquettaire, plusieurs étapes permettent sa formation.

- La vasoconstriction : elle résulte de la contraction des cellules musculaires lisses sous-endothéliales. Elle permet une certaine stase circulatoire favorisant la coagulation et réduit les pertes sanguines.

- L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium : il s'agit d'un phénomène passif induit par la rencontre des plaquettes circulantes avec les structures sous-endothéliales hautement thrombogènes, comme le collagène, mises à nu par la rupture de la couche endothéliale. L'adhésion plaquettaire est permise par la fixation du facteur de Von Willebrand au collagène qui s'arrime à la membrane plaquettaire par son récepteur, la glycoprotéine Ib (GpIb). D'autres glycoprotéines plaquettaires participent également à cette adhésion, qui est un préalable indispensable à l'activation des plaquettes. En effet, l'interaction des récepteurs glycoprotéiques plaquettaires avec leurs ligands respectifs conduit à la transduction d'un signal intra-cytoplasmique déclenchant les différentes réactions métaboliques d'activation cellulaire.

- L'activation et la sécrétion plaquettaire : elles sont caractérisées par le changement de forme et l'activation métabolique des plaquettes. Il s'agit de processus actifs nécessitant de l'adénosine diphosphate (ADP) et permettant la sécrétion de nombreuses substances pro-agrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), pro-coagulantes (facteur V, VWF, fibrinogène) ou vasomotrices (sérotonine, NO, TXA2) qui amplifient l'hémostase primaire et favorise la coagulation.

- L'agrégation des plaquettes et la formation du clou plaquettaire : ces deux dernières étapes sont permises grâce au fibrinogène qui crée de véritables ponts adhésifs inter-plaquettaires par le biais de sa fixation à son récepteur membranaire spécifique, la glycoprotéine IIb/IIIa (GpIIb/IIIa). Il s'agit d'un phénomène actif requérant ici aussi énergie et disponibilité de  $Ca^{++}$ .

Si les phénomènes d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire sont individualisables *in vitro*, ils se déroulent simultanément *in vivo* avec un phénomène de recrutement amplifiant la masse cellulaire active conduisant au clou plaquettaire hémostatique (24).



- L'hémostase secondaire, ou coagulation :

L'hémostase obtenue par le clou plaquettaire est fragile et temporaire, et doit être consolidée par la génération d'un réseau protéique qui permet ainsi une hémostase permanente. Il s'agit du processus de coagulation du plasma sanguin aboutissant à la transformation du fibrinogène plasmatique circulant et soluble en fibrine insoluble enserrant le clou plaquettaire, par le biais d'une série de réactions enzymatiques dont le contrôle continu permet une restriction locale sans diffusion à distance de la zone lésionnelle (24).

Le processus central de la coagulation est la génération de la molécule de thrombine, enzyme clé permettant la transformation du fibrinogène en fibrine et assurant la rétro-activation et l'amplification des différentes étapes tant de la coagulation que de l'hémostase primaire.

## C. La composition du PRF

### 1- Le caillot de fibrine

Suite à des analyses hématologiques, il apparaît que le culot d'hématies et le plasma acellulaire ne renferment aucune plaquette. Elles sont exclusivement situées dans le caillot de fibrine et plus précisément dans la partie basse, portion contaminée par les hématies et appelé thrombus rouge (figure 7) (25).



**Figure 7 : Schéma du caillot de fibrine.**

Thrombus rouge : hématies (et plaquettes) piégées dans une matrice de fibrine. **B.** Buffy coat : rainures blanchâtres correspondant à l'accumulation des plaquettes piégées dans la matrice de fibrine de PRF. **C.** Caillot de fibrine.

*Figure adaptée d'après Dohan et al en 2006(25).*

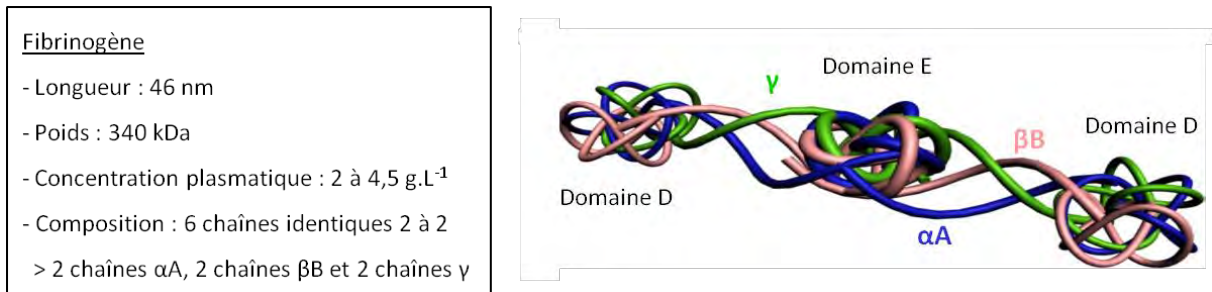
Le caillot de fibrine obtenu à l'issue de la centrifugation a pour vocation d'accumuler les plaquettes et les facteurs de croissances. Nous allons désormais nous intéresser à l'essentiel des composants du PRF, ainsi qu'à leur rôle dans la cicatrisation (25).

## 2- Le fibrinogène

Pour comprendre le rôle du PRF il nous apparait indispensable de nous intéresser à la fibrine, à sa constitution et à son architecture.

Le fibrinogène est une protéine soluble synthétisée par le foie ; elle est le substrat final de la coagulation, grâce à sa transformation par la thrombine en fibrine insoluble. (24).

La molécule est constituée par un domaine globulaire E, au sein duquel des chaînes identiques se lient par leur extrémité N-terminale, et par un domaine globulaire D dans lequel nous retrouvons les extrémités C-terminales. Entre ces deux domaines se trouvent des segments spiralés composés de trois chaînes :  $\alpha A$ ,  $\beta B$ ,  $\gamma$  (figure 8) (26).



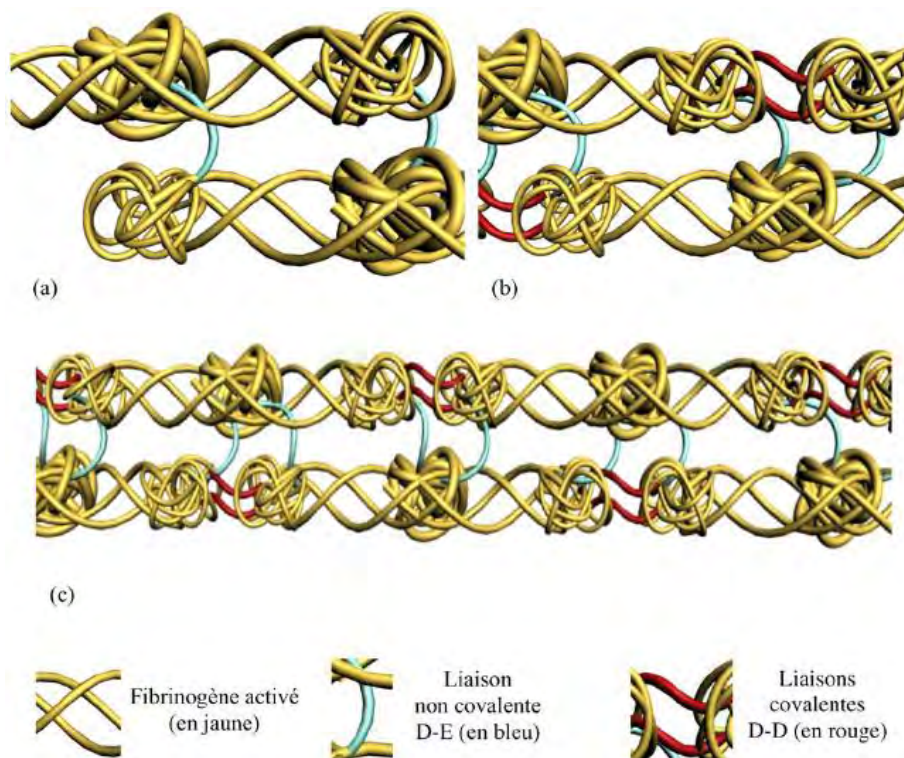
**Figure 8 :** Le fibrinogène, caractéristiques et modélisation en image de synthèse. Les 6 chaînes sont identiques 2 à 2 et se lie au niveau du domaine E par leur extrémité N-terminale. Les domaines D sont constitués par les extrémités C-terminale.  
Figure issue de Dohan et al., 2006 (1).

### La polymérisation du fibrinogène en gel de fibrine :

- Comme mentionné précédemment c'est la thrombine qui opère cette polymérisation selon différentes étapes (24). La thrombine coupe l'extrémité N-terminale des chaînes  $\alpha A$  et  $\beta B$ .
- Les domaines E se lient aux domaines D des monomères adjacents de manière non covalente.

- L'établissement progressif de ces liaisons constitue une fibrille de fibrine puis des proto-fibrilles double-brin, puis un réseau tridimensionnel qui gélifie la solution.

A ce stade le gel est toujours soluble et instable. Il va être stabilisé sous l'effet du facteur XIII de la coagulation dit « facteur stabilisant de la fibrine ». Cette stabilisation s'opère par la création de liaisons covalentes entre deux domaines D. Celles-ci sont rendues possibles par les liaisons non covalentes déjà constituées qui ont permis le rapprochement des domaines D (figure 9). Un réseau tridimensionnel insoluble est alors formé. Nous reviendrons plus loin sur son architecture (26).



**Figure 9 :** Modélisation théorique en images de synthèse de la constitution d'une fibrille de fibrine.

Dans un premier temps, des liaisons non covalentes permettent l'alignement des molécules de fibrinogène activé (a), puis l'action du facteur XIII permettra l'établissement de liaisons covalentes qui stabiliseront la molécule de fibrine (b) et permettront l'assemblage d'un long polymère stabilisé (c).

Figure issue de Dohan et al, 2006 (1).

### 3- Les plaquettes sanguines

Caractéristiques : (24)

- Issues de la fragmentation des mégacaryocytes, les plaquettes n'ont **pas de noyau**.

- La **membrane cytoplasmique** des plaquettes est **riche en glycoprotéines hydrophobes** qui jouent le rôle de récepteurs pour la transmission de signaux extracellulaires vers les organes cytoplasmiques. Les mieux connues sont le récepteur du facteur de Von Willebrand appelé gpIb/IX, primordial dans l'adhésion plaquettaire, et le récepteur du fibrinogène appelé gpIIb/IIIa, essentiel dans le processus d'agrégation plaquettaire.

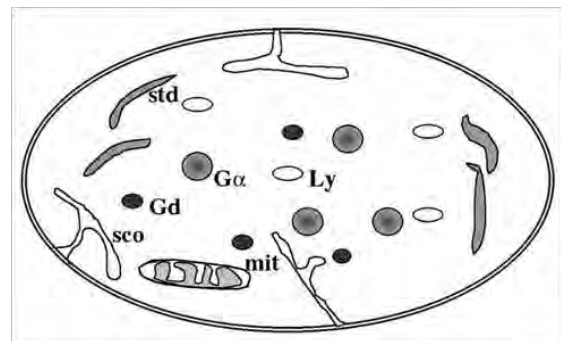
- Leur **système membranaire intra-cytoplasmique complexe** a pour rôle de permettre le stockage et le déversement des substances des granulations plaquettaires.

- Le **système micro-tubulaire et micro-fibrillaire** des plaquettes assure le maintien de leur forme discoïde au repos. Il constitue l'appareil contractile grâce aux protéines que sont l'actine et la myosine. Elles sont ainsi à l'origine du changement de forme de la plaquette qui caractérise son état d'activation.

- Le **système de granulations intra-cytoplasmiques** des plaquettes stocke de nombreuses substances. Les plus abondants, les granules  $\alpha$ , contiennent des cytokines et des facteurs de coagulation. Les granules denses, moins nombreux, renferment des substances pro-agrégantes et vasoactives (figure 10) (24).

#### Plaquette sanguine

- Taille : 1,5 à 3 $\mu$ m de diamètre
- Concentration : 150 à 400 millions par mL de sang
- Durée de vie : 7 à 10 jours



**Figure 10** : Caractéristiques et représentation schématique d'une plaquette.

Les différents constituants d'une plaquette sont visibles : les granules  $\alpha$  ( $G\alpha$ ) ; granules denses (Gd) ; lysosomes (Ly) ; le système canaliculaire ouvert (Sco) ; mitochondrie (Mit) ; système tubulaire dense (Std).

Figure issue de De Revel et al, 2004 (24).

Lorsque la plaquette est activée sa surface se hérissé et la dégranulation s'opère, de nombreuses cytokines sont alors libérées dans le milieu extracellulaire. Elles ont pour rôle de guider la cicatrisation en stimulant la prolifération et la colonisation du lit de fibrine. Nous allons détailler leur structure et leur rôle maintenant (27).

#### **4- Les cytokines plaquettaires :**

- Le Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF $\beta$ -1) : le facteur de croissance transformant *bêta*

Le TGF $\beta$ -1 fait partie des facteurs de croissance que l'on rencontre le plus dans la communication cellulaire (28). En 1987, Centrella et al ont montré qu'il pouvait aussi bien induire la prolifération que l'inhibition cellulaire en fonction de l'environnement et de la dose (29). En revanche son rôle dans la synthèse de molécules matricielles (collagène I, fibronectine) se retrouve dans tous les types cellulaires, ce qui fait de lui le facteur de croissance fibrosant le plus puissant parmi les cytokines (30).

- Les Platelet Derived Growth Factors (PDGFs) : les facteurs de croissance dérivés des plaquettes

Les PDGFs ont un rôle pouvant être tout aussi stimulant qu'inhibant sur le développement des cellules (31). Ce sont des régulateurs essentiels du remodelage tissulaire, de la migration, de la prolifération et de la survie des cellules de la lignée mésenchymateuse (32). De ce fait les PDGFs jouent un rôle prépondérant dans la cicatrisation.

- Les Insulin-like Growth Factors (IGFs) : les facteurs de croissance analogues à l'insuline

Si les IGFs sont libérés par les plaquettes, ces facteurs sont avant tout présents sous forme circulante dans le sang. Les IGFs sont capables d'effets primordiaux sur la différenciation de nombreuses cellules mais aussi d'effets protecteurs, ce qui pourrait les rendre utiles dans de nombreux traitements (atteintes nerveuses, rénales et musculaires) (33). En revanche, il apparaît que leurs facultés protectrices s'exercent également sur les cellules cancéreuses, leur permettant de résister à la toxicité des agents thérapeutiques utilisés dans les traitements contre le cancer (34).

#### **5- Les cytokines leucocytaires**

Les cytokines sont nombreuses et nous allons ici détailler les principales.

a. Les cytokines de l'inflammation.

Les trois molécules qui suivent constituent le chaînon clé de l'inflammation et se régulent et se stimulent les unes par rapport aux autres (35).

- L'interleukine 1 (IL-1)

L'interleukine 1 joue un rôle clé dans l'inflammation et existe sous 2 formes,  $\alpha$  et  $\beta$ . L'IL-1 est produite par les macrophages activés, les neutrophiles, les cellules endothéliales, les fibroblastes, les kératinocytes ou encore les cellules de Langerhans. Sa production est stimulée par le TNF- $\alpha$ , les interférons  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et les endotoxines bactériennes. Son rôle principal est d'activer les lymphocytes T *helper* mais lorsqu'elle agit en synergie avec TNF $\alpha$  elle stimule aussi les ostéoclastes (36).

- L'interleukine 6 (IL-6)

L'interleukine 6 est produite par les monocytes, les fibroblastes et les cellules endothéliales, mais aussi après stimulation par les macrophages, les lymphocytes T et B, les granulocytes, les mastocytes, les chondrocytes et les ostéoblastes. Elle est stimulée par l'IL-1, les endotoxines bactériennes et le TNF $\alpha$  entre autres. Son rôle est étroitement lié à l'IL-1 ou le TNF $\alpha$  ; elle a pour fonction d'amplifier les signaux transmis aux cellules de l'immunité et favorise le déroulement des cascades de réaction qui mène à l'inflammation (36).

- Le *Tumor Necrosis Factor*  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )

Le *Tumor Necrosis Factor*  $\alpha$  est sécrété par les macrophages, les monocytes, les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes T. Elle est sous régulée par l'IL-6 et le TGF $\beta$  et stimulée par les lipopolysaccharides bactériens. Son rôle est l'activation des monocytes, la stimulation du remodelage des fibroblastes, l'augmentation de la phagocytose et de la cytotoxicité des neutrophiles, et la modulation de l'expression de médiateurs clés comme l'IL-1 et l'IL-6 (36).

b Les cytokines de la cicatrisation.

- L'Interleukine 4 (IL-4)

L'interleukine 4 est produite par une sous population de cellules T activées qui sécrètent aussi l'IL-6 et elle a pour rôle principal de modérer l'inflammation et les destructions qui en découlent. (36).

- Le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) : le facteur de croissance endothélial vasculaire

Le *Vascular Endothelial Growth Factor* est le plus puissant des facteurs de croissance connus, sa simple présence suffit à déclencher l'angiogenèse. Il régule la prolifération, la migration, la spécialisation et même la survie des cellules endothéliales (36).

#### **D. Les effets biologiques du PRF dans la cicatrisation :**

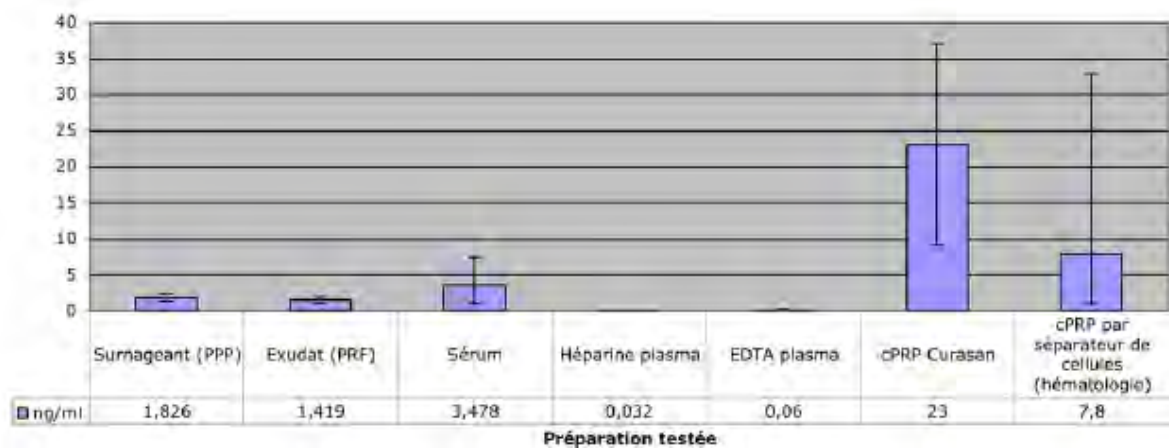
Les effets biologiques du PRF sont encore contestés et peu documentés (nous reviendrons sur les différentes controverses dans le chapitre IV, page 52) cependant il existe des études s'intéressant à son potentiel cicatriciel.

##### **1- Une architecture favorable**

Dohan et al. ont effectué en 2006 des tests ELISA à partir d'échantillons de PRF afin de quantifier la présence de PDGF, IGF-1 et TGF $\beta$ -1 dans les différentes strates obtenues après centrifugation (25). Les prélèvements sanguins ont été réalisés sur 15 volontaires de 20 à 28 ans, en bonne santé. Les auteurs ont comparé les dosages de *Platelet Poor Plasma* (PPP) et ceux de l'exsudat de PRF obtenu après avoir laissé le caillot de PRF dans une cupule métallique pendant quinze minutes, avec les dosages des trois autres éléments suivants. 1, le *Platelet Rich Plasma* (cPRP) obtenu par prélèvement sanguin dans un tube à essai imprégné d'anticoagulant, double centrifugation et ajout de thrombine bovine et de chlorure de calcium (les auteurs ont utilisé différentes variantes de ce protocole qui ne sont pas détaillées dans l'étude). 2, le sérum récupéré après coagulation pendant trente minutes de sang prélevé et centrifugation, représentatif des cytokines présentes dans le sang complet activé. 3, le sérum

issu de sang prélevé dans un tube à essai imprégné d'anticoagulant et immédiatement centrifugé, représentatif des cytokines du sang non activé.

A l'issue des différents dosages, les auteurs ont constaté que la présence de cytokines dans le surnageant *Platelet Poor Plasma* (PPP) et dans l'exsudat du PRF est très faible par rapport aux dosages faits sur le sérum de sang complet non activé, le sang complet activé et le cPRP (figure 11).



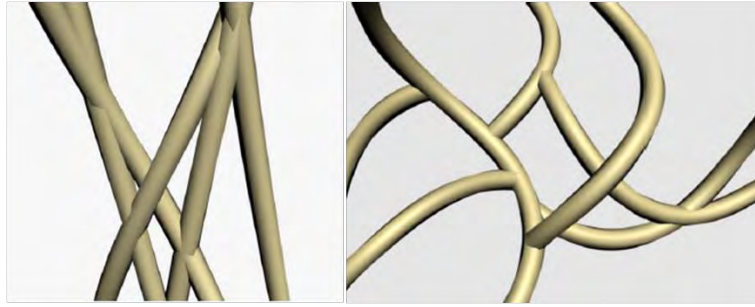
**Figure 11 : Quantifications ELISA du PDGF-BB.**

On observe que pour une même quantité de sang, les quantités de PDGF-BB dans le surnageant (PPP) et l'exsudat (PRF) sont beaucoup plus faibles que dans le cPRP.

Figure issue de Dohan et al, 2006 (25).

Les auteurs de cette publication ont déduit par extrapolation que les cytokines en question étaient probablement piégées au sein du caillot de fibrine de manière et ne pouvaient donc plus être exsudées. En effet, l'architecture du réseau de fibrine est différente pour le PRF et le cPRP (25). Selon la quantité de thrombine présente, la polymérisation est plus ou moins rapide et détermine l'architecture du réseau de fibrine et la consistance du gel de fibrine (26). Dans le cPRP la quantité de thrombine est importante et une polymérisation rapide avec un réseau épais s'opère. Pour le PRF en revanche, la quantité de thrombine étant quasiment physiologique, la polymérisation est lente et un réseau à fine maille est obtenu (figure 12). Ce maillage élastique est plus favorable à la migration cellulaire et à la rétention des molécules en solution (25).



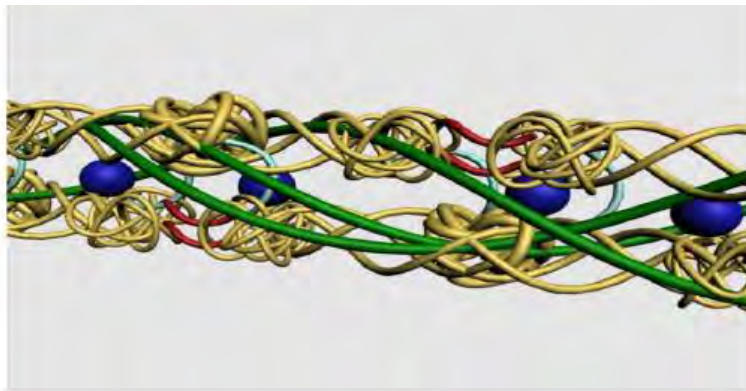


**Figure 12 :** Réseau de fibrine.

On observe le réseau de type rigide caractéristique des colles de fibrines (à gauche) et celui en fillet caractéristique du PRF (à droite).

Figure issue de Dohan et al, 2006(25).

Ce mode de polymérisation progressif impliquerait donc une incorporation accrue des cytokines et ce serait seulement au moment du remodelage de la matrice cicatricielle qu'elles seraient libérées (figure 13). Elles sont donc présentes *in situ* pour préparer la reconstruction du site (19).



Cytokine piégée de manière intrinsèque au sein des fibrilles de fibrine (en bleu).



Chaînes glycaniques associées aux fibrilles de fibrine (en vert).

**Figure 13 :** Modélisation théorique en images de synthèse d'une fibrille de fibrine constituée selon une technique PRF.

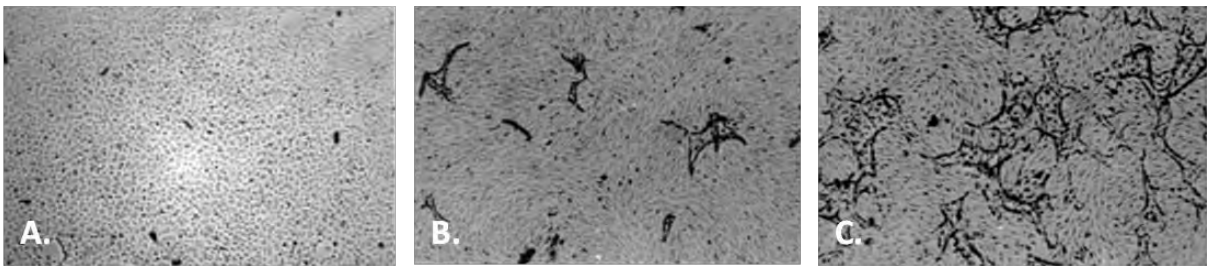
Ce mode de polymérisation lent permettrait l'incorporation de glycosaminoglycanes et de cytokines au sein même du polymère de fibrine, ce qui rapproche la structure de notre gel PRF des *thrombi* de fibrine naturels (échelles non respectées).

Figure issue de Dohan et al,2006 (25).

## 2- L'angiogénèse

Nous savons que la cicatrisation et l'angiogénèse associée sont étroitement liées à la matrice de fibrine. Cette dernière joue un rôle de matrice étanche mais surtout un rôle d'échafaudage, elle guide ainsi la colonisation des leucocytes et des cellules endothéliales (37).

Une équipe de chercheurs, s'est intéressée à cette matrice de fibrine tridimensionnelle (37). Pour cela, les auteurs ont étudié *in vitro* le développement de cellules endothéliales issues du réseau microvasculaire humain au sein d'une matrice de fibrine tridimensionnelle. Les auteurs ont ainsi montré que les cellules endothéliales forment des structures tubulaires de type capillaires lorsqu'elles sont stimulées simultanément par l'ajout de bFGF ou de  $TNF\alpha$  (figure 14).



**Figure 14 :** Cellules endothéliales de prépuce humain sur une matrice de fibrine tridimensionnelle.

**A.** Stimulées par soit du bTGF soit du  $TNF\alpha$ , les cellules sont au repos. **B.** Les cellules s'organisent en structures tubulaires après stimulation combinée par du bFGF et du  $TNF\alpha$ . **D.** Le processus est accentué en condition d'hypoxie.

*Figure issue Van Hinsberg et al, 2001(37).*

Cette même étude a aussi montré que des conditions de culture capables de modifier la structure de la matrice tridimensionnelle de fibrine étaient aussi capables d'affecter la néo-vascularisation. En effet, les chercheurs ont à nouveau étudié le comportement des cellules endothéliales en présence de FGF et de  $TNF\alpha$  mais cette fois-ci en modifiant le pH du milieu. Lorsque le pH est de 7, le réseau de fibrine est malléable et souple alors que quand le pH est de 7,8 le réseau est rigide. La formation du réseau microvasculaire est largement augmentée dans un réseau souple et malléable (37).

Ces résultats font ainsi écho aux travaux publiés par Dohan et al. en 2006 qui ont conclu que le gel de fibrine obtenu selon le protocole du PRF est bien de type souple du fait d'une

polymérisation lente. De plus, les facteurs de croissance et les cytokines seraient présents dans le caillot de PRF, emprisonnés dans son réseau en maille (1). Il est cependant nécessaire de nuancer ces propos car si Hinsbergh et al. ont montré que la croissance des néo-capillaires était meilleure dans un gel souple, ces auteurs ont aussi révélé que la stabilité de ces derniers augmentait avec la rigidité du réseau de fibrine (37).

Les travaux de Nehls et Hermann publiés en 1996 en arrivaient déjà à cette conclusion : les effets sur l'angiogenèse des bFGF et VEGF étaient très dépendants de la structure du caillot de fibrine. Ils ont d'ailleurs suggéré plus précisément que les facteurs de croissance étaient capables d'entraîner la prolifération des cellules endothéliales, alors que le réseau tridimensionnel de fibrine pouvait influencer la morphogenèse des capillaires (38).

### **3- L'immunité**

L'homéostasie tissulaire dépend d'un équilibre fragile entre les activités anaboliques et cataboliques ; les cytokines jouent un rôle primordial dans cet équilibre (36).

Dohan et son équipe, après s'être intéressés aux cytokines plaquettaires comme expliqué précédemment, se sont ensuite attardés sur les cytokines d'origine leucocytaire et interrogés sur la capacité immunitaire du caillot de fibrine (36). Dans cette étude, les auteurs ont effectué des dosages ELISA de cytokines pro-inflammatoires, l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, le TNF- $\alpha$  et de cytokines anti-inflammatoires, l'IL-4 et le VEGF. Des dosages ont été réalisés à partir de l'exsudat de PRF (obtenu en laissant le PRF une dizaine de minutes dans une cupule métallique), du PPP (*Platelet Poor Plasma*), de sang non activé (tube de prélèvement imprégné d'anticoagulant) et de sang activé (tube sec). Ces analyses ont montré des quantités de cytokines significativement supérieures, à l'exception du VEGF, au sein de l'exsudat de PRF et du PPP par rapport aux quantités dans le sang non activé et le sang activé. Les auteurs en ont déduit que le mode d'activation lent du sang, observé dans le protocole du PRF, permet de provoquer une dégranulation accrue des populations de leucocytes, en insistant à nouveau sur la capacité du réseau tridimensionnel de fibrine à piéger les cytokines et à les libérer sur le site. Les auteurs ont qualifié le caillot de fibrine de nœud immunitaire dont les capacités de défense ne seraient pas négligeables (36).

#### **4- La prolifération et induction cellulaire**

##### a. PRF et cellules souches mésenchymateuses.

Dans une étude publiée en 2010, Lucarelli et al. se sont intéressés à la libération de facteurs de croissance par le PRF et à l'effet de ceux-ci sur la prolifération des cellules souches mésenchymateuses. Pour cela les auteurs ont comparé des cultures de cellules souches mésenchymateuses humaines avec ajout de 20% de PRF ou de 20% de sérum bovin. Ils ont pu constater qu'à 24h et 48h, les facteurs de croissance étaient en concentrations beaucoup plus importantes et la prolifération des cellules mésenchymateuses significativement supérieure au sein des cultures traitées avec du PRF. L'étude a conclu qu'avec un PRF fabriqué dans les conditions de l'expérience, à haute centrifugation et avec des plaquettes et un réseau de fibrine intacte, celui-ci peut être un outil pour accélérer la réparation tissulaire (39).

##### b. PRF et cicatrisation osseuse.

Dans une étude *in vitro* s'intéressant à l'effet du PRF sur des ostéoblastes de rat, He et al ont constaté une efficacité réelle de ce composé sur la différenciation et la prolifération cellulaires (40). Les chercheurs ont quantifié le TGF  $\beta$ 1 et le PDGF dans l'exsudat de PRF à 1, 7, 14, 21 et 28 jours avant d'étudier les effets de cet exsudat sur des ostéoblastes de rat en culture. Une libération de facteurs de croissance a été observée sur plusieurs jours avec un pic au septième jour pour le PDGF-AB et au quatorzième jour pour le TGF  $\beta$ 1. Cette libération progressive et durable s'est accompagnée d'une augmentation de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes et un pic de minéralisation a été observé au quatorzième jour. A titre de comparaison, pour le *Platelet Rich Plasma* le pic de minéralisation s'est produit au premier jour (40).

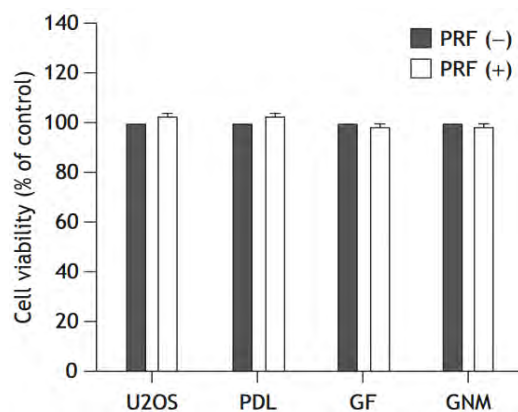
##### c. PRF et régénération osseuse.

Dans un article paru en 2012, une équipe de chercheurs s'est intéressée aux capacités du PRF en matière de régénération osseuse (41). Les auteurs ont observé des cultures de cellules issues d'ostéosarcomes humains exposées ou non à du PRF. Celui-ci était produit d'après la technique du Dr Choukroun à partir de prélèvement sanguin effectué sur 10 volontaires sains. Les critères d'étude étaient l'adhésion cellulaire (à l'aide d'un dosage colorimétrique appelé

le WST-1), la prolifération cellulaire (par un indicateur, le bleu Alamar) et la formation de protéines collagéniques (par *Western Blot*). L'adhésion cellulaire a été évaluée à 1, 2, 3 et 4 heures et la prolifération cellulaire à 1, 3 et 5 jours. Les auteurs ont observé que dans les cultures en présence traitées avec du PRF (groupe test), la prolifération et la fixation des ostéoblastes ainsi que la synthèse de collagène étaient supérieures à celles des cultures sans PRF (groupe témoin). Ils ont ainsi estimé que la combinaison de ces facteurs pouvait avoir la capacité de promouvoir la régénération osseuse.

#### d. PRF et régénération parodontale.

Dans une publication parue en 2009, des chercheurs se sont intéressés aux effets du PRF sur l'ensemble des cellules parodontales humaines (42). Les auteurs ont étudié *in vitro* les effets biologiques du PRF sur les cellules constituant le parodonte : des fibroblastes humains gingivaux, des cellules desmodontales issues de troisièmes molaires, des cellules épithéliales issues d'un carcinome gingival et des ostéoblastes issus d'ostéosarcome. La fabrication du PRF a été réalisée avec le sang de 10 donneurs humains sains. Deux groupes de culture ont été constitués, un groupe témoin sans PRF et un groupe test avec PRF. Les chercheurs n'ont observé aucun effet cytotoxique du PRF sur les cellules étudiées et chaque type cellulaire a conservé sa morphologie initiale (figure 15).

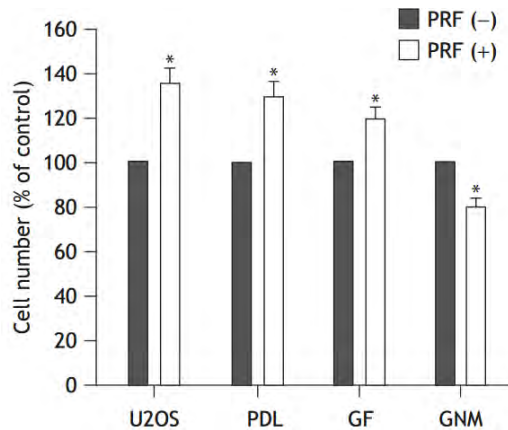


**Figure 15 :** Viabilité avec ou sans PRF de cellules parodontales humaines

U2OS : ostéoblastes ; PDL : cellules desmodontales ; GF : fibroblastes gingivaux ;  
GNM : cellules épithéliales

Figure issue de Tsai et al., 2009 (42).

Dans cette étude, la prolifération cellulaire au sein des groupes tests était toujours supérieure à celle des groupes témoins, hormis pour les cellules épithéliales dont la croissance était réduite par rapport au groupe test (figure 16). En effet, la prolifération par rapport au groupe témoin était de 135% pour les ostéoblastes, 130% pour les cellules desmodontales et 120% pour les cellules fibroblastiques alors qu'elle était seulement de 80% pour les cellules épithéliales.



**Figure 16 :** Effets du PRF sur la prolifération de cellules parodontales humaines  
 UZOS : ostéoblastes ; PDL : cellules desmodontales ; GF : fibroblastes gingivaux ;  
 GNM : cellules épithéliales

\*  $P < 0.05$

Figure issue de Tsai et al en 2009 (42).

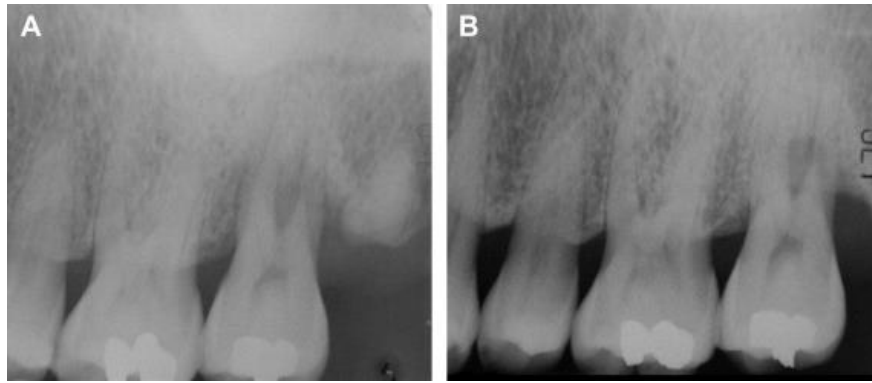
Ainsi, il semblerait que le PRF stimule la prolifération de manière spécifique selon le type cellulaire. Comme il réduisait la croissance épithéliale dans cette étude, les auteurs ont supposé qu'il serait à même de réduire la formation de l'épithélium jonctionnel long au profit d'une régénération parodontale. Ils ont donc conclu que l'action du PRF pouvait être bénéfique dans la régénération parodontale (42).

### **III Les applications cliniques du PRF en odontologie**

#### **A. Le PRF dans le traitement des défauts infra-osseux.**

Historiquement, le traitement chirurgical de la maladie parodontale permet d'obtenir une cicatrisation de l'attache parodontale par un épithélium jonctionnel long. Cependant en 1982, Nyman et al. ont étudié le concept de régénération tissulaire guidée (43). Les auteurs ont mis en évidence un nouveau type de cicatrisation avec une régénération *ad integrum* de l'attache parodontale, c'est-à-dire une attache qui rétablissait non seulement la fonction mais aussi l'architecture du tissu originel. Ce type de cicatrisation est basé sur la recolonisation sélective des surfaces radiculaires. Cette sélection cellulaire est obtenue par une membrane d'exclusion cellulaire qui vise à empêcher la colonisation par des cellules épithéliales et conjonctives afin de privilégier la cémentogénèse et l'ostéogénèse. Ce type de cicatrisation permet d'effacer les séquelles de la maladie parodontale en rétablissant l'attache parodontale telle qu'elle était physiologiquement. C'est ce mode de cicatrisation qui est désormais souhaité par les parodontistes dans les thérapeutiques.

Chang et al. ont été parmi les premiers à utiliser le PRF pour traiter un défaut infra-osseux en 2011 (44). Dans un rapport de cas, les auteurs ont utilisé le PRF seul afin d'observer son efficacité dans le gain d'attache et la diminution des poches parodontales. Le patient traité dans cette publication présentait des défauts infra-osseux avec atteinte de la furcation sur les dents n° 27 et 36 (figure 17 A et 18 A). Après un traitement parodontal initial avec motivation à l'hygiène et détartrage/surfaçage, l'indication de la chirurgie a été posée. L'acte chirurgical a consisté à accéder aux lésions infra-osseuses par un lambeau de pleine épaisseur puis à effectuer un débridement ultrasonore des racines. Ensuite, le PRF fractionné en petits morceaux a été utilisé comme matériau de comblement du défaut osseux avant d'être recouvert par une membrane de PRF. Les auteurs ont estimé le gain d'attache entre 1 et 2 mm et la densité osseuse radiographique augmentée de 1,6 pour la 27 (figure 17 B) et de 1,3 pour la 36 (figure 18 B).

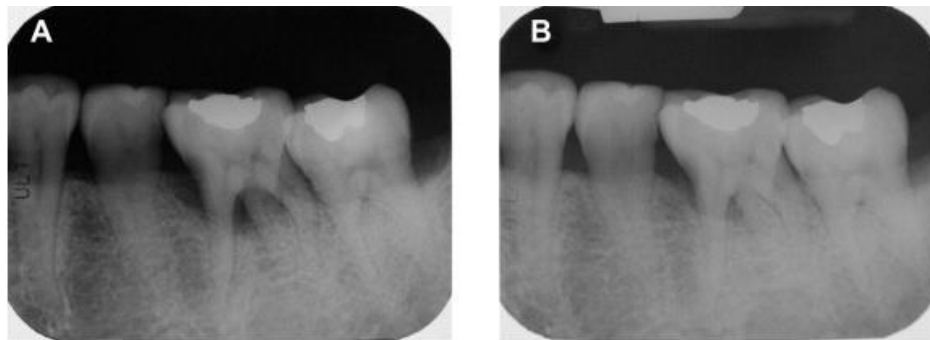


**Figure 17 :** Radiographie rétro-alvéolaire d'une 27.

**A.** Radiographie préopératoire

**B.** Radiographie postopératoire avec une densité osseuse augmentée de 1,6.

Figure issue de Chang et al en 2011 (44).



**Figure 18 :** Radiographie rétro-alvéolaire d'une 36.

**A.** Radiographie préopératoire.

**B.** Radiographie postopératoire avec une densité osseuse augmentée de 1,3.

Figure issue de Chang et al en 2011 (44).

Chandradas et al se sont eux aussi intéressés aux effets du PRF dans le traitement des défauts infra-osseux en 2016 (45). Ces chercheurs ont étudié 36 défauts infra-osseux sur 36 patients séparés en 3 groupes. Le groupe A a été traité avec du PRF et un substitut osseux (*demineralized bone matrix* ou DBM), le groupe B a été traité avec du PRF uniquement et le groupe C par un simple lambeau d'assainissement. Pour cela les auteurs ont relevé avant intervention puis à 9 mois en postopératoire, des indices cliniques tels que l'indice de plaque, l'indice gingival, la perte d'attache, les récessions gingivales et la profondeur des poches parodontales. Dans les groupe A et B les résultats étaient significativement supérieurs à ceux du groupe C mais également significativement supérieurs dans le groupe A par rapport au groupe B. En effet, pour les groupes A et B le gain d'attache était respectivement de 3,92 mm et 3,27 mm et de 2,25 mm pour le groupe C. De la même manière, le défaut osseux a été



réduit de 3,32 mm pour le groupe A, 2,30 mm pour le groupe B et 1,22 mm pour le groupe C. Les auteurs en ont conclu que si l'utilisation de PRF était plus efficace dans le gain d'attache que le lambeau d'assainissement seul, son efficacité augmentait lorsqu'on lui ajoutait un matériau de comblement osseux. Cette étude ne permet cependant pas de tirer de conclusion quant au type de cicatrisation parodontale résultant de l'utilisation du PRF. En effet, seul un examen histologique autorise à qualifier une cicatrisation de régénération (46)

En 2015, Mathur et al ont voulu comparer l'efficacité du PRF par rapport à un greffon osseux autologue dans le gain d'attache et la réduction des défauts infra-osseux (47). Leur étude a cumulé 36 cas de défauts infra-osseux traités soit par lambeau d'assainissement et ajout de PRF (groupe 1), soit par lambeau d'assainissement et ajout d'un greffon osseux d'os autologue (groupe 2). Avant l'intervention, et à 6 mois en postopératoire, les chercheurs ont relevé des indices cliniques tels que la profondeur des poches parodontales et le niveau d'attache, des indices radiographiques tels que la mesure entre le fond de la poche et la crête alvéolaire sur examens rétro-alvéolaire et orthopantomographique. Dans les deux groupes la réduction de poche et le gain d'attache étaient statistiquement significatifs, respectivement -2,67 mm et +2,53 mm dans le groupe 1 et -2,40 mm et +2,67 mm dans le groupe 2. De la même manière, la profondeur du défaut osseux mesurée sur l'orthopantomogramme entre le fond du défaut et la crête alvéolaire était réduit dans les deux groupes ; 1,37 mm pour le groupe 1 et 1,30 mm pour le groupe 2. Les auteurs ont constaté que les résultats étaient sensiblement les mêmes dans les deux groupes, ils en ont conclu que si les deux techniques étaient efficaces dans la réduction de poche et le gain d'attache, il n'était pour autant pas possible de définir une efficacité supérieure d'une technique sur l'autre.

En 2014, Shah et al. ont mené une méta-analyse sur l'efficacité du PRF dans le traitement des défauts infra-osseux (48). Les auteurs ont inclus cinq études cliniques randomisées et contrôlées réalisées sur des adultes d'âge moyen en bonne santé avec en tout 298 sites traités. Ces études cherchaient à comparer les résultats du PRF et ceux du lambeau d'assainissement seul dans le traitement des défauts infra-osseux. Des valeurs telles que le gain d'attache clinique, la profondeur du défaut infra-osseux, la profondeur de poche et la position de la gencive marginale ont été relevés. Les auteurs ont constaté que le gain d'attache et la réduction du défaut infra-osseux étaient toujours significativement supérieurs dans les techniques utilisant le PRF plutôt que dans celles utilisant le lambeau d'assainissement seul. La diminution de la profondeur de poche se situait entre 3,77 mm et 4,69 mm selon les études

pour la technique avec PRF et entre 2,4 mm et 3,56 mm pour les techniques avec lambeau d'assainissement seul (48).

## **B. Les comblements sinusiens (*Sinus Lift*).**

Le sinus maxillaire est une cavité aérienne continuellement soumise à une pression fluctuante liée à la respiration nasale (49). Lors d'un comblement sinusien, l'objectif est d'entraîner une régénération osseuse en décollant la membrane sinusienne du plancher osseux puis en comblant l'espace ainsi créé à l'aide d'un biomatériau. Cependant, Lundgren et al. ont montré que l'ajout du biomatériau n'était pas indispensable, le maintien de l'espace entre la membrane et l'os maxillaire par l'implant suffit à entraîner une néo-formation osseuse dans cette cavité (50). Il n'y a pas de *gold standard* concernant ce matériau de comblement même si Lambert et al en 2008 ont dégagé quelques impératifs (49).

Ainsi, le biomatériau utilisé doit être capable :

- De maintenir mécaniquement la membrane en position haute.
- De stabiliser le caillot sanguin.
- D'accélérer la progression ostéogénique.
- D'empêcher la ré-expansion du sinus.
- D'améliorer la qualité de l'os régénéré.

Ali et al. se sont intéressés, dans une méta-analyse, à l'utilisation du PRF comme matériau de comblement dans les procédures de *sinus lift* par voie d'accès latérale chez l'homme (51). Les auteurs ont retenu huit études effectuées entre 2006 et 2013, trois dans lesquelles le PRF était utilisé comme seul matériau de comblement et cinq dans lesquelles il était mélangé à un substitut osseux. Cette étude visait à estimer les effets du PRF sur la qualité et la quantité de la greffe ainsi que sur l'ostéo-intégration des implants posés dans cet os néoformé. En tout, elle contenait 209 cas de comblements sinusiens.

### **1- Le PRF comme unique matériau de comblement.**

Les chercheurs ont retenu trois études totalisant 57 *sinus lift* (52–54). Dans ces trois études, les praticiens ont décollé la membrane sinusienne puis ont posé les implants de

manière à ce qu'ils soutiennent la membrane comme des « piquets de tente » avant de combler l'espace maintenu avec un caillot de PRF. Dans deux d'entre elles, Mazor et al. et Simonpieri et al. ont fermé la fenêtre latérale d'ostéotomie à l'aide d'une membrane de PRF (52,53). A 6 mois, les praticiens ont placé les piliers prothétiques sur les implants, ceux-ci apparaissent tous cliniquement stables. Le niveau osseux a été étudié dans les trois études à l'aide d'un orthopantomogramme et d'un examen radiographique tridimensionnel, le CBCT (pour *Cone Beam Computed Tomography*), et le gain était en moyenne de 9.8 mm. Mazor et al. ont montré histologiquement que l'os néoformé était bien organisé et vital, structuré en trabécules avec une matrice de collagène dense, des ostéoblastes et des ostéocytes dans les lacunes (52). Simonpieri et al. ont été les seuls parmi les trois études à effectuer un suivi sur le long terme. Ils ont revendiqué à 6 ans un taux de survie de 100% des implants. Les auteurs ont expliqué avoir perforé la membrane sinusienne dans 3 cas et l'avoir refermée avec succès à l'aide d'une membrane de PRF.

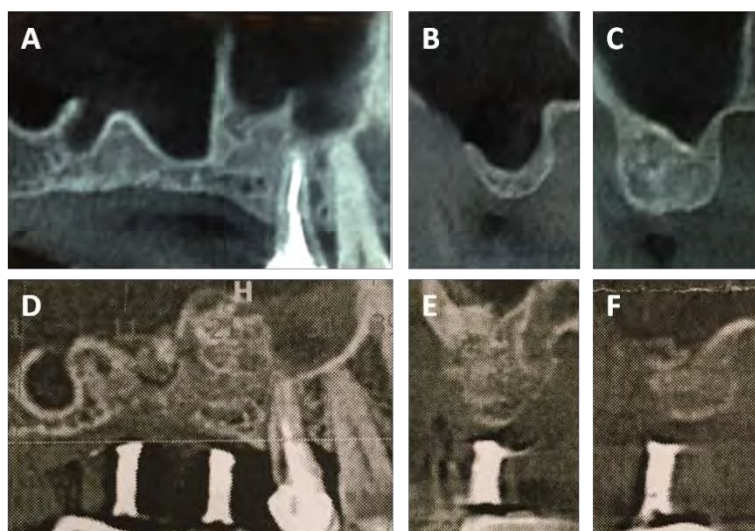
Par ailleurs, il semblerait que le PRF puisse suffire à maintenir l'espace entre la membrane sinusienne et le plancher osseux dans le cadre d'une procédure en deux temps. En effet, un patient de 65 ans suivi dans le service de chirurgie-dentaire du CHU de Toulouse présentait l'indication d'un comblement sous-sinusien secteur 1, suivi de la pose de deux implants au niveau des dents n° 16 et 17 six mois plus tard (figures 19.A et 20.A). Lors de la première intervention, une perforation importante de la membrane sinusienne, due à la présence de cloisons osseuses, n'a pas permis d'utiliser de biomatériau de comblement osseux dont les granules auraient pu passer dans la cavité sinusienne. Ainsi, une membrane de collagène résorbable a été positionnée sur la perforation et l'espace dégagé entre la membrane sinusienne et le plancher osseux a été comblé à l'aide de PRF. Lors de la réévaluation six mois plus tard, nous avons pu constater la présence de tissu osseux minéralisé permettant la pose des implants prévus (figure 19.B et 20.D). Ainsi, dans cette situation, la présence de PRF a suffi à maintenir l'espace sous sinusien nécessaire à la formation de tissu osseux. Il serait intéressant lors de l'implantation chez ce patient de prélever une carotte osseuse afin d'étudier les aspects histologique et microstructural de ce tissu.



**Figure 19 :** Radiographies rétro-alvéolaires secteur 1.

A. Radiographie préopératoire. B. Radiographie après comblement sous-sinusien.

*Cas clinique suivi dans le service d'odontologie du CHU de Toulouse.*



**Figure 20 :** Examen CBCT des sites 16 et 17

Etat initial en vue panoramique (A) et en coupes frontales des sites 16 (B) et 17 (C).

Résultats après utilisation de PRF comme mainteneur d'espace sous la membrane sinusienne en vue panoramique (D) et en coupes frontales des sites 16 (E) et 17 (F).

*Cas clinique suivi dans le service d'odontologie du CHU de Toulouse*

## **2- Le PRF ajouté à un substitut osseux de type allogénique.**

Seule l'étude contrôlée et randomisée de Choukroun et al publiée en 2006 a été retenue dans la méta-analyse présentée ici (55). Les chercheurs ont étudié neuf comblements sinusiens, trois ont composé le groupe témoin et six le groupe test. Le maintien de l'espace situé entre la membrane sinusienne et le plancher osseux a été réalisé à l'aide d'os allogénique (*demineralized freeze dried bone allograf* ou DFDBA) seul (groupe témoin), ou mélangé à du PRF (groupe test). Dans le même temps chirurgical, les piliers implantaires ont été placés et des biopsies ont été faites à 4 mois postopératoires pour le groupe test et à 8 mois pour le

groupe témoin, l'échantillonnage à 4 mois pour le groupe témoin n'était pas possible selon les auteurs, sans explications supplémentaires. Les études histologiques de l'os néoformé ont montré au sein des zones d'os trabéculaire des taux de 65% d'os vivant et de 35% d'os inerte pour le groupe test et des taux de 69% d'os vivant et de 31% d'os inerte dans le groupe témoin. Les auteurs ont conclu que le PRF augmentait la vitesse de la régénération osseuse puisqu'ils ont constaté histologiquement un os de qualité similaire pour une biopsie effectuée deux fois plus tôt auprès du groupe test (4 mois *versus* 8 mois). Cette technique permettrait selon eux de diminuer les délais d'implantation suite à un *sinus lift*.

### **3- Le PRF ajouté à un substitut osseux de type xénogénique.**

Concernant ce protocole quatre études totalisant 146 comblements sinusiens ont été incluses dans la méta-analyse(56–59). Dans leur étude, Inchingolo et al. n'avaient pas constitué de groupe témoin et les comblements sinusiens à l'aide d'un mélange PRF/*Bio-oss*<sup>®</sup> étaient réalisés dans le même temps chirurgical que la pose d'implants (56). Dans les études de Zhang et de Bolukbasi, la pose d'implants était réalisée dans un deuxième temps chirurgical au bout de six mois en même temps qu'une biopsie (57,59). Tatullo et al. ont effectué ces étapes à trois mois et demi, quatre mois ou cinq mois selon le protocole choisi (58). Le taux d'ostéo-intégration des implants a été relevé dans trois études et il était de 100% (56,58,59).

Pour les résultats radiologiques comme pour les résultats histologiques aucune différence significative n'a été relevée entre les groupes tests et les groupes témoins. En effet, dans l'étude de Tatullo et al. par exemple, à 4 mois l'os est composé dans le groupe test et le groupe témoin d'environ 70% d'espaces médullaires, de 3,5% de substance ostéoïde et de 26 à 28% d'os trabéculaire, puis à 5 mois de 60% d'espaces médullaires, de 3% de substance ostéoïde et de 38% d'os trabéculaire.

### **4- Résumé de l'action du PRF dans les comblements sinusiens.**

- Le PRF comme seul matériau de comblement avec pose de l'implant simultanément est une technique simple présentant des résultats encourageants. De plus, il serait intéressant de pousser les investigations concernant l'utilisation du PRF comme mainteneur d'espace seul, avec la pose des implants différée.

- Le PRF ajouté à un substitut osseux d'origine allogénique (DFDBA) semble accélérer la maturation du greffon et permettre de diminuer la période de cicatrisation avant implantation.
- Le PRF ajouté à un substitut osseux d'origine xenogénique (*bio-oss*) ne semble pas présenter d'effet supérieur à ce substitut utilisé seul
- La membrane de PRF constitue un moyen simple et efficace pour refermer la fenêtre d'ostéotomie, pallier à une éventuelle perforation de la membrane sinusienne ou tout simplement pour la protéger en la recouvrant.

### **C. Chirurgie plastique parodontale**

Les récessions gingivales sont un motif de consultation fréquent en parodontologie. Elles consistent en un déplacement apical de la gencive marginale pouvant entraîner l'exposition des surfaces radiculaires, elle-même à l'origine de problèmes d'hypersensibilités dentinaires ou d'ordre esthétique. Les récessions gingivales peuvent résulter d'un brossage traumatique, d'une maladie parodontale, d'une traction excessive des tissus gingivaux par des freins ou des brides musculaires, ou d'une malposition dentaire (60). Le gold standard dans le traitement chirurgical des récessions est le lambeau avancé coronairement associé à un greffon de conjonctif afin d'épaissir les tissus et d'éviter une éventuelle récurrence. Cependant, le prélèvement de tissu conjonctif nécessite un deuxième site d'intervention et donc une augmentation de la morbidité postopératoire ; par ailleurs la quantité de tissu conjonctif prélevable est limitée. Devant ces inconvénients, plusieurs équipes ont cherché à remplacer ce greffon conjonctif par différents biomatériaux. Aroca et al ont été les premiers en 2009 à s'intéresser à l'utilisation du PRF dans le traitement des récessions dans une étude clinique contrôlée et randomisée. Les auteurs ont constitué un groupe test de 10 personnes sur lesquelles les récessions ont été traitées par une technique de lambeau déplacé coronairement associé à une membrane de PRF, et un groupe témoin de 10 personnes pour lequel un lambeau déplacé coronairement seul a été réalisé. Chacun de ces patients avait au moins trois récessions adjacentes de Classe I ou II de Miller (figure 21) (61,62).



**Figure 21 :** Technique de lambeau déplacé coronairement associé à une membrane de PRF.

A. situation initiale. B. situation clinique après décollement du lambeau et application de la membrane de PRF. C. photographie en fin d'intervention.

Figure issue de Aroca et al, 2009 (61).

Les auteurs de cette étude ont comparé la largeur de la récession, le niveau d'attache, la gencive kératinisée et l'épaisseur gingival avant et 6 mois après l'intervention sans relever de différence significative entre les deux groupes. Cependant, les résultats étaient légèrement meilleurs pour le groupe témoin puisque le gain d'attache moyen était de 2,56 mm dans celui-ci contre 2,47 mm dans le groupe test. Les récessions gingivales ont été mesurées à un mois, trois mois et six mois postopératoires et leur réduction s'est avérée meilleure pour le groupe témoin. En effet, la couverture de la racine à 28 jours était de 86,7% en moyenne dans le groupe témoin et de 81% dans le groupe test. Sur plus long terme, à 180 jours, la réduction moyenne des récessions était de 82,4% pour le groupe témoin et 66,2% pour le groupe test. Ainsi, les auteurs ont conclu que l'ajout d'une membrane de PRF à un lambeau déplacé coronairement pour le traitement de récessions gingivales de classes I et II de Miller ne permettait pas de réduire les récessions aussi bien qu'un lambeau d'avancement coronaire seul. Dans cette étude, l'adjonction de PRF s'accompagnait cependant d'un épaissement des tissus gingivaux.

En 2016 Moraschini et al. ont mené une méta-analyse sur les effets du PRF dans le traitement des récessions (63). Les auteurs ont inclus six études cliniques contrôlées et randomisées et un essai clinique prospectif uniquement sur des sujets humains en bonne santé présentant des récessions de type I et II de Miller. Dans ces différentes études, l'utilisation d'une membrane de PRF associée à un lambeau déplacé coronairement était comparée à l'utilisation de trois techniques : lambeau déplacé coronairement seul (61,64,65), lambeau déplacé coronairement avec *Emdogain*<sup>®</sup> (66), lambeau déplacé coronairement avec une greffe de conjonctif enfoui (67–69).

Les résultats de la méta-analyse montrent que le PRF ne sembla pas améliorer le gain d'attache, l'épaisseur de la gencive kératinisée et la couverture des racines par rapport aux autres traitements. Le recouvrement moyen des racines dans l'étude d'Aroca et al. était de 91,5% dans le groupe témoin (lambeau déplacé coronairement seul) et de 80,7% dans le groupe test (61) ; de même, dans l'étude de Eren et al. il était 94,2% dans le groupe témoin (lambeau déplacé coronairement associé à un greffon de conjonctif enfoui) contre 92,7% dans le groupe test (68). Dans cette méta-analyse, la technique la plus efficace pour augmenter l'épaisseur des tissus gingivaux était l'apport de tissu conjonctif enfoui. Ainsi, les auteurs ont constaté que dans les études menées par Jankovic et Eren l'épaisseur de gencive kératinisée était toujours supérieure dans le groupe témoin par rapport au groupe test (67,68). Les valeurs moyennes mesurées étaient respectivement de 2,85 mm et 2,2 mm et de 3,63 mm et 3,51 mm. Cependant, les auteurs ont pointé comme limite à leur méta-analyse le faible nombre d'études disponibles sur le PRF et la fabrication non standardisée du PRF, limites sur lesquelles nous reviendrons dans le chapitre IV page 49.



## **IV Discussion et controverses**

### **A. Les aspects médico-légaux.**

Le PRF est une innovation relativement récente à l'échelle de l'histoire de la dentisterie puisqu'elle a été découverte en 2001 (20). Pendant de nombreuses années la législation française interdisait l'utilisation des concentrés plaquettaires et la manipulation chimique du sang. Ce cadre légal a changé en 2004 avec la loi de bioéthique qui permet son utilisation dans les cabinets libéraux. Le PRF est classé en dispositif médical grâce aux directives 2000/70/CE et 2001/104/CE. Son utilisation doit répondre à des « *garanties de qualité, sécurité et efficacité* » (70).

Les articles 1242-1 et 1243-6 précisent : « *La possibilité de prélever et d'administrer des tissus et cellules dans les cabinets libéraux médicaux et dentaires* »

Et l'article 1245-2 : « *Les tissus, les cellules et les produits du corps humain, prélevés à l'occasion d'une intervention médicale pratiquée dans l'intérêt de la personne opérée, peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques ou scientifiques, sauf opposition exprimée par elle après qu'elle ait été informée des finalités de cette utilisation.* »

Dès lors la Direction Générale de la Santé (DGS) du ministère de la Santé est arrivée à un accord avec le Syndicat National des Parodontologistes et des Implantologistes (SNPI). La DGS a ainsi déclaré au sujet du PRF dans son Guide de prévention des infections en chirurgie dentaire (71) :

« *En l'état actuel des connaissances scientifiques, ces protocoles restent encore à évaluer et des études complémentaires sont donc nécessaires (...). Les praticiens médecins ou chirurgiens-dentistes, qui utilisent ces concentrés plaquettaires doivent rigoureusement se conformer aux obligations déontologiques : être formés au prélèvement sanguin, à la préparation extemporanée et à l'utilisation du PRF ainsi obtenu ; ils doivent en outre respecter les règles de bonnes pratiques, en particulier pour assurer la sécurité des patients vis à vis de risque infectieux.* »

Ces formations sont dispensées par le SYFAC, société dirigée par le Dr Joseph Choukroun (72).

Pour résumer, les conditions médico-légales à l'usage du PRF sont (71,73) :

- Le praticien doit être formé à la réalisation de prélèvements sanguins ; dans le cas contraire, le prélèvement doit être réalisé par une personne qualifiée et autorisée.
- La personne manipulant le PRF doit être formée à sa préparation extemporanée et son utilisation.
- Le consentement éclairé du patient doit être obtenu au préalable.
- La centrifugeuse doit être agréée CE c'est-à-dire être aux normes européennes.
- Le matériel et les produits doivent être soumis à traçabilité.

Malgré l'autorisation légale et l'engouement que connaît le PRF auprès des praticiens, la Société Française de Parodontologie et d'Implantologie (SFPIO) lors de ses dernières recommandations sur le PRF en 2011 était formelle (74) :

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

*Sans présager de la qualité potentielle des concentrés plaquettaires mais dans la limite des informations actuellement disponibles et dans un souci d'objectivité et d'information, la Société Française de Parodontologie et d'Implantologie Orale ne peut, pour le moment, recommander l'utilisation du PRF. »*

## **B. Conflit d'intérêts.**

En parcourant les articles issus de la littérature concernant le PRF, il apparaît flagrant que de nombreuses études cliniques et fondamentales ont été réalisées par la même équipe dont les membres principaux sont le docteur Dohan et le docteur Choukroun, inventeur du procédé en 2001 (1,25,36,55).

Le PRF<sup>®</sup> est une marque déposée. Le docteur Choukroun dirige l'entreprise « *Process for PRF* », qui vend tous les instruments nécessaires au procédé (PRF box, centrifugeuse...) (21), ainsi que l'association SYFAC qui dispense les formations nécessaires pour effectuer les prélèvements sanguins en cabinet (75). C'est par l'intermédiaire de celle-ci qu'est organisé tous les deux ans un symposium sur les facteurs de croissance réunissant de nombreux professionnels de santé.

Dès lors les multiples activités du docteur Choukroun mettent en évidence un problème potentiel de conflit d'intérêts et de parti pris. Celui-ci est non seulement l'inventeur de la technologie mais il détient aussi une part importante de son exploitation commerciale, tout en assurant à celle-ci une certaine promotion à travers ses publications scientifiques. Si ce dernier a légitimement le droit de vanter les mérites d'une technique en laquelle il croit, le fait qu'il soit un *leader* d'opinion sur les concentrés plaquettaires et les techniques à base de facteurs de croissance tout en ayant autant d'intérêts commerciaux sur ceux-ci interroge sur l'objectivité de ses conclusions scientifiques.

### **C. Des études fondamentales discutables.**

#### **1- Les études *in vitro***

Les effets bénéfiques du PRF reposeraient sur une architecture en maille et sur une libération lente et naturelle des facteurs de croissances piégés en son sein au cours de la fibrinolyse (19). Cette hypothèse n'est toujours pas démontrée à ce jour.

Le problème réside dans l'impossibilité pour les scientifiques de doser les facteurs de croissance dans la membrane de PRF du fait de l'insolubilité de la fibrine. Dohan et al ont effectué un dosage ELISA des cytokines plaquettaires dans une étude déjà mentionnée dans le chapitre II, D (page 31) sur le fonctionnement biologique du PRF (25). Dans ces travaux, le taux de cytokines du surnageant (*Platelet Poor Plasma*) et de l'exsudat de PRF (obtenu en laissant le caillot 15 minutes dans une cupule métallique) a été comparé à celui de PRP, du sérum complet non activé et du sang complet activé. Le contenu en cytokines étant très inférieur au sein du PPP et de l'exsudat de PRF, les auteurs en ont conclu qu'elles étaient piégées au sein du caillot de fibrine. Il s'agit là d'une pure extrapolation et la SFPIO a d'ailleurs dénoncé dans ses recommandations à l'égard du PRF l'absence de rigueur scientifique de cette conclusion (74).

Dans une deuxième étude à la méthodologie similaire, Dohan et al se sont intéressés cette fois aux cytokines inflammatoires et cicatricielles leucocytaires (36). Le dosage des cytokines du PPP et de l'exsudat a été comparé à celui du sérum (sang complet activé) et du plasma (sang non activé). Les taux étant cette fois-ci largement supérieurs dans l'exsudat et le PPP, les auteurs en ont déduit que le procédé de production du PRF augmentait la sécrétion des cytokines leucocytaires. Ce sont des conclusions qui se basent à nouveau sur l'hypothèse et l'extrapolation. De plus, lors de la phase de préparation, lorsque le praticien applique les

compresses sur le caillot de PRF afin d'en faire une membrane les cytokines de l'exsudat devraient être absorbés par celles-ci (74).

## **2- L'expérimentation animale**

Un autre frein aux études sur le PRF repose sur les limites que lui impose le modèle animal. En effet, la production du PRF est régie par des obligations de rapidité dans le prélèvement et dans la mise en œuvre du protocole afin que la coagulation ne s'opère pas avant le début de la centrifugation (voir chapitre II, A, 1 page 22) (19). Dohan et al. expliquent que le monde animal, et plus spécifiquement les petits animaux, mettent à mal ces impératifs pour les raisons suivantes (76) :

- Le prélèvement est difficile et donc lent même pour un vétérinaire spécialisé.
- Le prélèvement sur les lapins se fait avec une seringue en plastique non recommandée.
- Les tubes utilisés ne sont pas ceux préconisés pour la confection du PRF humain.

Ces trois écueils sont susceptibles d'entraîner une coagulation prématurée incompatible avec un PRF de qualité.

De plus, on ne peut prélever que 10% du volume sanguin global alors que le protocole de production du PRF nécessite une quantité minimale de sang. Seuls les gros animaux de type chèvre, chien ou porc peuvent répondre à cette exigence alors que de nombreuses études sont menés sur des rats ou des lapins (76).

## **D. Des études cliniques contestables.**

Moraschini et al ont publié en 2016 une revue de la littérature concernant le PRF dans le traitement des récessions gingivales qui a mis en évidence la faiblesse méthodologique et le risque de biais présents au sein des études cliniques évaluées (figure 22) (63).

Auteurs (année)	Séquence de génération adéquate	Répartition en aveugle des sujets	Evaluation des paramètres en aveugle	Traitement des résultats incomplets	Présentation sélective des résultats	Absence d'autres sources de biais	Biais potentiels estimés
Aroca et al. (2009)(61)	Oui	Non précisé	Non précisé	Oui	Oui	Oui	Modérés
Jankovic et al. (2010)(66)	Oui	Non précisé	Non précisé	Oui	Oui	Oui	Modérés
Jankovic et al. (2012)(67)	Oui	Non précisé	Non précisé	Non	Oui	Oui	Hauts
Eren et Atila (2013)(68)	Oui	Non précisé	Non précisé	Oui	Oui	Oui	Modérés
Padma et al. (2013)(64)	Oui	Non précisé	Non précisé	Oui	Oui	Oui	Modérés
Thamaraiselvan et al. (2015) (65)	Oui	Non précisé	Non précisé	Oui	Oui	Oui	Modérés
Tunali et al. (2015)(69)	Oui	Non précisé	Non précisé	Oui	Oui	Oui	Modérés

**Figure 22 :** Risque de biais et évaluation qualitative des études incluent dans la méta-analyse.  
*Figure issue de Moraschini et al, (63).*

Aucune des études présentées n'a respecté l'énoncé CONSORT qui définit une étude clinique randomisée rigoureuse et de qualité (77). Notamment car celles-ci ne précisent pas assez rigoureusement si elles sont réalisées en aveugle ou si l'affectation dans le groupe témoin ou le groupe test a été cachée aux sujets concernés. Les auteurs ont ainsi conclu sur la nécessité d'une amélioration qualitative mais aussi quantitative des études sur le PRF ; selon eux la littérature n'est pas assez fournie.

Shah et al. ont retrouvé en 2014 sensiblement les mêmes niveaux de preuve dans leur méta-analyse sur l'effet du PRF dans le traitement des défauts infra-osseux (figure 23) (48).

Etude	Randomisation	Répartition en aveugle	Evaluation en Aveugle	Patients perdus de vue	Caractéristiques des défauts	Autres sources de biais potentielles	Risque de biais
Thorat et al. (78)	Oui	Non	Oui	Aucun	Similaires	Non précisé	Modéré
Sharma et Pradeep (79)	Oui	Oui	Oui	7 patients	Similaires	Groupes parallèles	Modéré
Pradeep et al. (80)	Oui	Non	Oui	4 patients	Similaires	Groupes parallèles	Modéré
Pradeep et al.(81)	Oui	Non	Oui	5 patients	Similaires	Groupes parallèles	Modéré
Rosamma Joseph et al. (82)	Oui	Non précisé	Non précisé	Aucun	Similaires	Bouche partagée	Modéré

**Figure 23 : Risque de biais et évaluation qualitative des études incluent dans la méta-analyse.**

Le risque de biais est modéré pour les 5 études.  
Figure issue de Shah et al, 2014 (48).

La répartition en aveugle des sujets n'est effectuée ici aussi que dans une seule étude (79), en revanche pour la plupart des études citées dans cette publication, les examens cliniques et les analyses des résultats ont bien été effectués en aveugle, en conformité avec l'énoncé CONSORT (82).

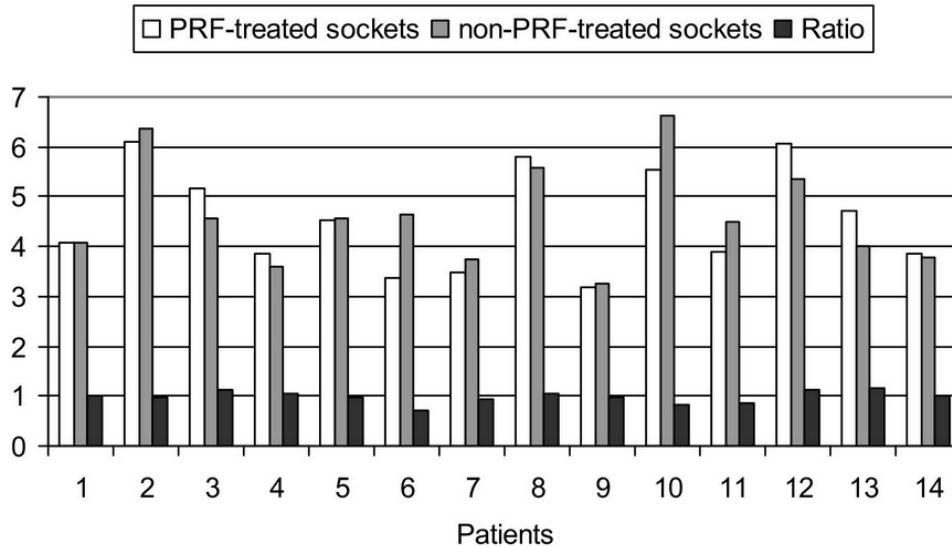
A l'issue de l'étude de ces revues systématiques de la littérature sur l'utilisation du PRF dans diverses applications cliniques, on s'aperçoit qu'il est aujourd'hui absolument nécessaire de mettre en œuvre des études, fondamentales et cliniques, de meilleure qualité, afin d'atteindre un niveau de preuve suffisant pour en tirer des conclusions fortes.

### **E. La transition *in vitro/in vivo*.**

Comme souvent dans la recherche médicale, la question est de savoir si les conclusions observées dans les études *in vitro* sont transposables à un contexte *in vivo*. Certains auteurs en doutent (83).

He et al ont montré en 2012 lors d'une étude *in vitro*, déjà détaillée dans le chapitre II, D, 4 (page 36) que le PRF était susceptible d'améliorer la cicatrisation osseuse (40). Gurbuzer et al ont étudié en 2010 par scintigraphie la cicatrisation osseuse chez l'homme suite à l'utilisation de PRF (83). Dans cette étude contrôlée et randomisée, un même praticien a effectué deux extractions controlatérales sur 14 patients et une seule des deux alvéoles a été

comblée à l'aide PRF. Au bout de 4 semaines la cicatrisation a été évaluée par scintigraphie au technétium 99 (figure 24).



**Figure 24 : Résultat d'une étude humaine sur les effets du PRF sur la cicatrisation osseuse.**

L'émission de technétium 99 est sensiblement la même pour l'alvéole comblée avec du PRF que pour l'alvéole non comblée chez les 14 patients. Le ratio est à chaque fois très proche de 1.

Figure issue de Gurbuzer et al, 2010 (84).

L'émission de technétium 99 n'étant pas supérieure en présence de PRF, les auteurs en ont déduit que la cicatrisation osseuse n'a pas été améliorée par l'apport de PRF chez l'homme.

La fibrinolyse constitue un autre élément important dans la compréhension du fonctionnement du PRF. Elle correspond à la solubilisation du caillot et s'opère entre 48 et 72h au sein du corps humain. Pourtant Choukroun et son équipe estiment que le PRF libérerait les facteurs de croissance au grès de la fibrinolyse, estimant d'après une étude *in vitro* que leur relargage s'opèrerait jusqu'à 21 jours (85). La fibrinolyse au sein du corps humain fait intervenir une substance circulante sous forme inactive dans le plasma : le plasminogène, synthétisé par le foie. Sous l'influence d'activateurs, le plasminogène se transforme en plasmine qui est une enzyme protéolytique très puissante, capable de dégrader le caillot de fibrine mais aussi de détruire le fibrinogène, voire d'autres facteurs de coagulation (24).

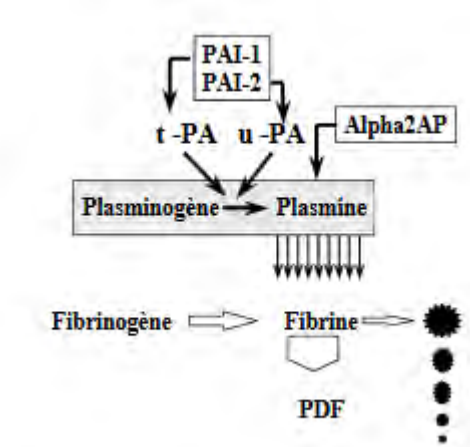
L'activation du plasminogène en plasmine se fait grâce à des activateurs de deux types (figure 25) :

- la voie de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA). Cette substance est synthétisée de façon quasi exclusive par la cellule endothéliale qui la libère sur le site du caillot lors de tout phénomène d'agression.

- la voie de la pro-urokinase-urokinase (U-PA) La forme circulante est la pro-urokinase synthétisée par les cellules rénales et d'autres cellules parenchymateuses. La pro-urokinase s'active en urokinase essentiellement au contact du caillot de fibrine.

Le système fibrinolytique est régulé par deux types d'inhibiteurs :

- les inhibiteurs de la plasmine : alpha 2 anti plasmine, alpha 2 macroglobuline
- les inhibiteurs des activateurs du plasminogène : le PAI-1 est l'inhibiteur surtout du t-PA et le PAI-2, présent essentiellement chez la femme enceinte, est inhibiteur de l'urokinase (86).



**Figure 25 : Physiologie de la fibrinolyse.**  
Schéma de la fibrinolyse.

Figure issue de Gale et al, 2011 (86).

De fait, la fibrinolyse se fait par les éléments cellulaires qui y prennent part (cellules rénales, cellules parenchymateuses, éléments circulants...) et son déroulement, ne peut absolument pas s'opérer à la même vitesse et de manière similaire selon qu'elle se déroule *in vivo* ou *in vitro*.

## **G. La standardisation du protocole de fabrication et d'utilisation du PRF.**

Un des biais majeurs que l'on retrouve tout au long des études concernant le PRF est la différence entre les protocoles mis en œuvre pour l'obtention de PRF. En effet, les études et



les propriétés du PRF ne sont pas comparables si les concentrés plaquettaires ne sont pas les mêmes.

Del Corso et al. ont dénoncé en 2009 par exemple des erreurs dans l'étude de Aroca et al. en 2009 (81,61). En effet, ces derniers ont placé le PRF au réfrigérateur sur des compresses sèches pour une durée non précisée alors que Del Corso et al. estiment que le PRF doit être utilisé rapidement au risque d'être contaminé par des bactéries ou déshydraté. La qualité du PRF et de ses composants cellulaires pourraient alors être affectée durant cette période d'attente. De la même manière, les auteurs se sont interrogés sur la manière de séparer le caillot d'hématies du caillot de fibrine ; cette étape est déterminante pour le contenu biologique du PRF car c'est à cet endroit que sont localisées la plupart des plaquettes (voir chapitre II sous chapitre C partie 1 intitulé « Le caillot de fibrine »). Del Corso et al ont ainsi conclu qu'une formation et une bonne connaissance de la biologie du PRF était nécessaire à la production d'un PRF de qualité.

Moraschini et al., après avoir effectué leur revue systématique de la littérature en 2016, ont dénoncé les variations méthodologiques dans la production des membranes de PRF (63). Les études concernées n'ont pas fait d'analyse biomoléculaire pour quantifier les composants de ces membranes, ce qui a rendu les conclusions inexactes dans la mesure où le concentré plaquettaire n'était pas strictement identique en fonction des études.

## **V Etude exploratoire pour l'évaluation de l'efficacité du PRF**

### **A. Protocole**

Après avoir observé les faiblesses qualitatives de la littérature sur le PRF ainsi que la nature des différents biais rencontrés, nous avons souhaité faire une étude pilote afin d'évaluer la faisabilité d'un véritable essai clinique portant sur l'intérêt du PRF dans la cicatrisation parodontale, au sein du service d'odontologie de Toulouse. Le protocole d'étude qui paraît le plus approprié est une étude clinique randomisée et contrôlée selon un protocole en bouche partagée sur des sujets humains. Ce protocole, utilisé pour la première fois en 1968 par Ramfjord et al. (88), propose une randomisation et un contrôle au sein d'un même individu. Ainsi, les sujets inclus reçoivent le traitement témoin et le traitement test sur deux héli-arcades controlatérales. La répartition des sites dans le groupe test ou le groupe témoin est aléatoire et dissimulée aux praticiens analysant les résultats et aux patients (77). Ce type de protocole permet d'éviter les biais liés à un appariement des sujets entre les deux groupes puisque chaque sujet test est ici son propre contrôle.

Dans le but d'effectuer cette étude pilote, nous avons distribué aux étudiants du diplôme universitaire (DU) de parodontologie du service d'odontologie de Rangueil les informations suivantes.

#### **1- Objectif de l'étude, critères d'inclusion et chronologie de la collecte des informations.**

**Objectif** : évaluer l'intérêt du PRF dans la cicatrisation osseuse et muqueuse suite à une chirurgie parodontale.

**Sélection des patients** : critères d'inclusion.

Patients suivis dans le cadre du DU de parodontologie

1- Patients présentant deux sites controlatéraux présentant :

- Des récessions gingivales de classe RT1 ou RT2 selon Cairo (84). Dans ce cas le PRF est utilisé sous forme de membrane et associé à un lambeau déplacé coronairement, avec ou sans décharges.

- Ou des lésions infra-osseuses. Le PRF est utilisé comme membrane pour couvrir le défaut.
  - Ou des édentements postérieurs au maxillaire, devant être compensés par la pose d'implants avec une hauteur osseuse sous-sinusienne insuffisante. Le PRF est dans ce cas fractionné en petits morceaux et utilisé comme matériau de comblement, associé à un substitut osseux. La fenêtre d'ostéotomie est refermée avec une membrane de PRF, de même que la membrane sinusienne si elle est perforée au cours de l'intervention.
- 2- Pour les deux sites, en fonction de la situation, indication d'une chirurgie :
    - Plastique parodontale (lambeau déplacé ± conjonctif enfoui).
    - Ou régénératrice parodontale.
    - Ou de comblement osseux sous-sinusien.
  - 3- Accord du patient pour la participation à l'étude pilote, la réalisation de photographies, et la réponse à des questionnaires postopératoires.
  - 4- Contrôle de plaque efficace (moins de 20% de plaque dentaire après révélation par un colorant).
  - 5- Pas de contre-indication d'ordre général aux techniques chirurgicales citées ci-dessus.

## **2- Informations à collecter selon la technique chirurgicale**

	<b>Chirurgie plastique</b>	<b>Chirurgie régénératrice</b>	<b>Comblement sinus</b>
<b>Photos</b>	préopératoires J0 postopératoires Dépose des points J+ 3 mois J+ 6 mois J+ 1 an	préopératoires J0 postopératoires Dépose des points J+3 mois J+ 6 mois J+1 an	préopératoires J0 postopératoires Dépose des points J+3 mois J+ 6 mois J+1 an
<b>Radiographies intrabuccales</b>		préopératoires J0 J+ 6 mois J+ 1 an	préopératoires J0 J+ 6 mois J+ 1 an
<b>CBCT</b>		préopératoires J+6 mois	préopératoires J+6 mois

## **3- Questionnaire à l'attention du patient**

Ce questionnaire doit être remis au patient 3 mois après l'intervention, pour chacun d'eux il faudra relever si les deux interventions se sont faites dans le même temps chirurgical ou non.

### **1. Avez-vous fumé durant la cicatrisation ?**

oui

non

Si oui, veuillez indiquer à quel moment (le jour de l'intervention, le lendemain, ...) et à quelle fréquence : .....

### **2. Durant la cicatrisation, à quelle fréquence vous êtes-vous brossé les dents ?**

**3. Concernant les suites opératoires, avez-vous constaté en bouche :**

(Notez chaque situation de 0 à 10, 10 correspondant au maximum)

	Côté gauche	Côté droit
Des douleurs		
Des saignements		
Un gonflement		

**4. Selon vous, le résultat esthétique global est-il satisfaisant ?** (Uniquement dans le traitement des récessions)

oui

non

Vous estimez que ce résultat est meilleur

côté droit ?

côté gauche ?

identique des deux côtés ?

**B. Présentation d'un cas clinique**

Entre le moment où nous avons fourni ces documents aux étudiants du Diplôme Universitaire de parodontologie et la rédaction de ce travail nous n'avons malheureusement pu inclure qu'un seul cas répondant à nos critères. Le protocole envisagé n'a pas été scrupuleusement respecté, notamment car l'analyse des résultats n'a pas été faite en aveugle et que nous n'avons pu obtenir aucune information sur la méthode de répartition des sites traités.

**1- Situation initiale**

Mme B., 45 ans venue en consultation pour des gênes esthétiques et des hypersensibilités, présente des récessions multiples de type RT2 de Cairo sur les deux hémis-arcades maxillaires (figure 26). Après une première phase de thérapeutique étiologique parodontale avec identification des facteurs de risque, enseignement des techniques d'hygiène et rétablissement du contrôle de plaque, l'indication d'une chirurgie plastique parodontale a été posée.



**Figure 26 : Situation clinique initiale**

**A.** Récession de type RT2 de Cairo sur les dents 12, 13 et, 14. **B.** Récession de type RT2 de Cairo sur 22, 23 et 24.

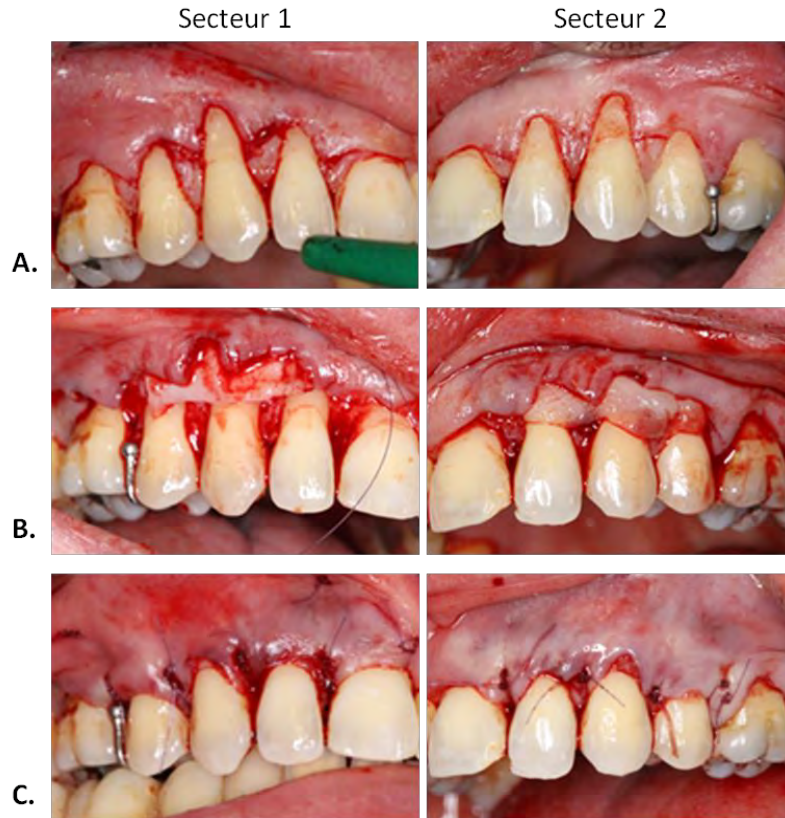
*Cas du DU de parodontologie, CHU de Toulouse.*

## **2- Intervention chirurgicale**

D'après l'examen clinique, le choix de la technique de recouvrement des récessions s'est porté sur des lambeaux d'avancement coronaire avec rotation des papilles, associés à une greffe de conjonctif enfoui secteur 1, et un apport de PRF secteur 2 (90). Les deux interventions ont eu lieu en une fois.

Les tracés des deux lambeaux ont été réalisés selon les instructions de Zucchelli et de Sanctis, à l'origine de cette technique (90) ; l'absence d'incisions de décharge permet de respecter la vascularisation du lambeau et d'obtenir des résultats plus esthétiques (figure 27, A.). Après décollement des lambeaux, secteur 1, un greffon de tissu conjonctif prélevé au palais a été positionné sur le lit receveur et le lambeau repositionné ; secteur 2, le greffon de conjonctif a été remplacé par une membrane de PRF réalisée après prélèvement de sang chez la patiente et centrifugation, selon le protocole décrit précédemment (page 20) (figure 27, B.). Pour finir, les lambeaux repositionnés en direction coronaire afin de couvrir les récessions ont été suturés à l'aide de fil monocryl 5.0 (figure 27, C).

En fin d'intervention, la patiente s'est vue remettre une ordonnance pour du paracétamol/codéine en comprimés de 500mg/30mg, à raison de 2 comprimés matin, midi et soir durant 3 jours ainsi que du gel et des bains de bouches antiseptiques à utiliser pendant 10 jours. Une prescription préopératoire à commencer la veille de l'intervention avait été préalablement faite. Il s'agissait d'amoxicilline en comprimé de 1g matin, midi et soir pendant 7 jours et de prednisolone à raison de 60mg en prise unique le matin et pendant 3 jours.



**Figure 27 : Situation clinique per-opératoire.**

A. tracé d'incision des lambeaux. B., mise en place d'un greffon de conjonctif enfoui secteur 1 (à gauche) et d'une membrane de PRF (à droite). C, situation en fin d'intervention, après réalisation des sutures

*Cas du DU de parodontologie, CHU de Toulouse.*

### **3- Situation post opératoire**

La patiente a été revue trois semaines après l'intervention afin de contrôler les sites et déposer les points de suture.

Lors du rendez-vous suivant, soit trois mois après l'intervention chirurgicale, des photographies ont été réalisées et le questionnaire a été remis à la patiente. Les photographies postopératoires montrent que la ligne de recouvrement radiculaire maximal, évaluée d'après la méthode décrite par Zucchelli en 2006 (90), est atteinte pour l'ensemble des récessions traitées, à l'exception de la dent n° 23 (figure 28). Cliniquement, les résultats semblent meilleurs secteur 1 avec l'apport de conjonctif enfoui, bien qu'il soit difficile de juger de l'épaississement des tissus sur ces photographies.



**Figure 28 :** Situations cliniques pré et s, figuration de la ligne de recouvrement radiculaire maximal.

**A.** situation initiale. **B.** situation trois mois après l'intervention. La ligne de recouvrement maximal est figurée en bleu.

*Cas du DU de parodontologie, CHU de Toulouse.*

Après réponse au questionnaire, il s'avère que la patiente n'a pas fumé après l'intervention, qu'elle s'est brossé les dents deux fois par jours pendant toute la période de cicatrisation. En ce qui concerne les événements indésirables postopératoires, s'ils étaient semblables des deux côtés pour le gonflement et la douleur, la patiente a estimé que les saignements avaient été plus importants côté droit (figure 29). Enfin, la patiente s'est indiquée satisfaite du résultat esthétique global et n'a pas souligné de différence entre les deux côtés.

	Côté gauche	Côté droit
<b>Douleurs</b>	0	0
<b>Saignements</b>	0	1
<b>Gonflement</b>	1	1

**Figure 29 :** Evaluation des événements postopératoires par la patiente.

Les événements sont similaires à l'exception d'un saignement supérieur côté droit.

*Figure issue du questionnaire remis au patient.*



## **C. Discussion**

### **1- Avantages du protocole proposé**

#### a. Le modèle de la bouche partagée

L'objectif principal du modèle de bouche partagée est d'éliminer tous les composants liés aux variations interindividuelles. En faisant des comparaisons au sein d'un même patient, plutôt que des comparaisons entre patients, la marge d'erreur de l'expérience peut être réduite, obtenant ainsi un test statistique plus significatif (91).

#### b. La randomisation

Une randomisation faite rigoureusement avec une répartition cachée et aléatoire des sites avec ou sans PRF est une limite aux biais de sélection. De plus, la mesure de l'effet thérapeutique du PRF doit être effectuée en aveugle et de manière reproductible afin de supprimer les biais d'évaluation (92).

### **2- Limites du protocole proposé**

#### a. La répartition de la maladie

Dès 1990 des chercheurs se sont intéressés aux limites du modèle de bouche partagée (93). Antczak et al. ont ainsi estimé qu'une étude peut être biaisée dès lors que la maladie n'est pas stable ou répartie uniformément.

#### b. L'effet de « transfert des résultats »

Des auteurs tels que Hujoel et al. ont montré qu'il peut y avoir dans certains cas un effet du traitement testé sur des unités expérimentales autres que celles assignées au groupe test. Ce type d'évènement est cependant peu probable dans notre étude mais il faut néanmoins en tenir compte (94).

#### c. Le recrutement des patients

Les patients doivent être atteints sur des sites symétriques et de manière assez uniforme. Non seulement ces critères d'inclusion réduisent de manière drastique le recrutement des patients.

### **3- Les solutions d'optimisation de l'étude**

#### a. Améliorer le recrutement

Il paraît indispensable de rendre cette étude multicentrique afin d'augmenter le nombre de patient recruté. Une attention plus poussée devra être portée sur les patients présentant deux sites controlatéraux nécessitant une intervention chirurgicale afin d'envisager de façon plus systématique leur inclusion dans ce protocole. S'agissant ici d'une étude un peu « marginale », il est probable que certains patients qui auraient pu être inclus ne l'aient pas été.

#### b. Modèles d'étude

Dans le but d'améliorer l'analyse des résultats cliniques suite à une intervention de chirurgie plastique parodontale, il serait intéressant de réaliser des modèles d'étude en plâtre, afin de permettre une analyse tridimensionnelle par empreinte optique. Cela autoriserait une évaluation précise des gains tissulaires.

#### c. Analyse histologique

Pour les sites traités par comblements sinusiens, il serait intéressant de réaliser un prélèvement osseux par carottage lors de la pose des implants. Une analyse histologique nous permettrait alors d'évaluer la qualité du tissu osseux néoformé.

En ce qui concerne les défauts infra-osseux traités par régénération parodontale, il est clair que l'unique façon de pouvoir évaluer l'importance de la régénération de l'attache parodontale serait de réaliser une analyse histologique. Ceci est impossible dans notre situation pour des raisons évidentes d'éthique.

## CONCLUSION

Les techniques basées sur les facteurs de croissance connaissent un essor certain en médecine et leur utilisation est de plus en plus courante. Le *Platelet Rich Fibrin* s'inscrit dans cette dynamique et connaît un réel engouement depuis quelques années chez les chirurgiens-dentistes. Son utilisation nécessite une formation et un investissement matériel mais reste accessible pour la plupart des praticiens.

Dans ce travail nous avons pu constater que l'intérêt suscité par le PRF est légitime. Sa nature, ses caractéristiques et les études cliniques dont il est l'objet sont encourageantes. Sa capacité de potentialisation de la cicatrisation en fera certainement un élément essentiel de l'arsenal thérapeutique du chirurgien-dentiste dans le futur.

Cependant, le PRF est une technologie récente et la littérature mériterait d'être enrichie à son sujet. Des études plus approfondies, plus rigoureuses et en plus grand nombre seraient pertinentes pour dégager des preuves scientifiques plus fortes et inscrire définitivement l'utilisation du PRF dans la dentisterie du quotidien.

La Présidente du jury

Pr C NABET

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'C' followed by a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

La directrice de thèse

Dr A. VINEL

A handwritten signature in black ink, featuring a large, stylized initial 'A' followed by a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

Figure 1 : Douleur postopératoire et prise d'antalgique après une chirurgie parodontale .	15
Figure 2 : Résultats d'une étude sur les suites opératoires selon l'expérience du praticien.	16
Figure 3 : Prélèvement sanguin veineux au niveau du pli du coude. ....	20
Figure 4 : Centrifugeuse utilisée pour la formation de PRF. ....	21
Figure 5 : Tube à essai à l'issue de la centrifugation. ....	21
Figure 6 : Protocole de fabrication de la membrane de PRF. ....	22
Figure 7 : Schéma du caillot de fibrine. ....	25
Figure 8 : Le fibrinogène, caractéristiques et modélisation en image de synthèse. ....	26
Figure 9 : Modélisation théorique en images de synthèse de la constitution d'une fibrille de fibrine. ....	27
Figure 10 : Caractéristiques et représentation schématique d'une plaquette. ....	28
Figure 11 : Quantifications ELISA du PDGF-BB. ....	32
Figure 12 : Réseau de fibrine. ....	33
Figure 13 : Modélisation théorique en images de synthèse d'une fibrille de fibrine constituée selon une technique PRF. ....	33
Figure 14 : Cellules endothéliales de prépuce humain sur une matrice de fibrine tridimensionnelle. ....	34
Figure 15 : Viabilité avec ou sans PRF de cellules parodontales humaines. ....	37
Figure 16 : Effets du PRF sur la prolifération de cellules parodontales humaines . ....	38
Figure 17 : Radiographie rétro-alvéolaire d'une 27. ....	40
Figure 18 : Radiographie rétro-alvéolaire d'une 36. ....	40
Figure 19 : Radiographies rétro-alvéolaires secteur 1. ....	44
Figure 20 : Examen CBCT des sites 16 et 17 . ....	44
Figure 21 : Technique de lambeau déplacé coronairement associé à une membrane de PRF. ....	47
Figure 22 : Risque de biais et évaluation qualitative des études incluent dans la méta-analyse. ....	53
Figure 23 : Risque de biais et évaluation qualitative des études incluent dans la méta-analyse. ....	54
Figure 24 : Résultat d'une étude humaine sur les effets du PRF sur la cicatrisation osseuse. ....	55

Figure 25 : Physiologie de la fibrinolyse.....	56
Figure 26 : Situation clinique initiale .....	62
Figure 27 : Situation clinique per-opératoire.....	63
Figure 28 : Situations cliniques pré et s, figuration de la ligne de recouvrement radiculaire maximal.....	64
Figure 29 : Evaluation des évènements postopératoires par la patiente.....	64

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. mars 2006;101(3):e37- 44.
2. Eli I, Schwartz-Arad D, Baht R, Ben-Tuvim H. Effect of anxiety on the experience of pain in implant insertion. *Clin Oral Implants Res*. 1 févr 2003;14(1):115- 8.
3. Strahan JD, Glenwright HD. Pain experience in periodontal surgery. *J Periodontal Res*. 1 avr 1967;2(2):163- 6.
4. Mei C-C, Lee F-Y, Yeh H-C. Assessment of Pain Perception Following Periodontal and Implant Surgeries. *J Clin Periodontol*. 24 août 2016;
5. Canakçi CF, Canakçi V. Pain Experienced by Patients Undergoing Different Periodontal Therapies. *J Am Dent Assoc*. 1 déc 2007;138(12):1563- 73.
6. López A, Nart J, Santos A, Alcázar J, Freixa O. Assessment of morbidity after periodontal resective surgery. *J Periodontol*. nov 2011;82(11):1563- 9.
7. Seymour RA, Blair GS, Wyatt FAR. Post-operative dental pain and analgesic efficacy. Part I. *Br J Oral Surg*. 1 déc 1983;21(4):290- 7.
8. Tonetti MS, Fourmoussis I, Suvan J, Cortellini P, Brägger U, Lang NP, et al. Healing, post-operative morbidity and patient perception of outcomes following regenerative therapy of deep intrabony defects. *J Clin Periodontol*. déc 2004;31(12):1092- 8.
9. Société Française de Chirurgie Orale S. Recommandations Anti inflammatoire [Internet]. [cité 28 oct 2016]. Disponible sur: <http://societechirorale.com/fr/sfco/recommandations-veille/recommandations#.WBNEhSQpCVA>
10. Haute Autorité de Santé H. Recommandations Antalgiques [Internet]. [cité 28 oct 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1101438/fr/tableau-des-recommandations-ou-travaux-relatifs-a-la-bonne-pratique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1101438/fr/tableau-des-recommandations-ou-travaux-relatifs-a-la-bonne-pratique)
11. Harrel S. A minimally invasive surgical approach for periodontal regeneration: surgical technique and observations. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 24 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10632530>
12. Shanelec DA. Periodontal microsurgery. *J Esthet Restor Dent Off Publ Am Acad Esthet Dent Al*. 2003;15(7):402- 407; discussion 408.
13. Dannan A. Minimally invasive periodontal therapy. *J Indian Soc Periodontol*. 2011;15(4):338.
14. Andrade PF, Grisi MFM, Marcaccini AM, Fernandes PG, Reino DM, Souza SLS, et al. Comparison between micro- and macrosurgical techniques for the treatment of localized

- gingival recessions using coronally positioned flaps and enamel matrix derivative. *J Periodontol.* nov 2010;81(11):1572- 9.
15. Young JZ, Medawar PB. Fibrin Suture of Peripheral Nerves. *Br Med Bull.* 9 janv 1943;1(7):77- 77.
  16. Matras H. Fibrin sealant in maxillofacial surgery. Development and indications. A review of the past 12 years. *Facial Plast Surg FPS.* 1985;2(4):297- 313.
  17. Ornetti P, Nourissat G, Berenbaum F, Sellam J, Richette P, Chevalier X, et al. Does platelet-rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis? *Jt Bone Spine Rev Rhum.* janv 2016;83(1):31- 6.
  18. Nourissat G, Ornetti P, Berenbaum F, Sellam J, Richette P, Chevalier X. Does platelet-rich plasma deserve a role in the treatment of tendinopathy? *Jt Bone Spine Rev Rhum.* juill 2015;82(4):230- 4.
  19. Dohan S, Dohan A, Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, et al. De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique. *EMC - Odontol.* juin 2005;1(2):141- 80.
  20. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en parodontologie: Le PRF. 2 janv 2001 [cité 21 oct 2016]; Disponible sur: <https://www.scienceopen.com/document?vid=a1a5f6be-e645-4718-8e53-dbb6870c25e0>
  21. Choukroun J. Process for A-PRF - Prélèvements [Internet]. [cité 14 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.a-prf.com/fr/prf-a-prf/mat%C3%A9riel/pr%C3%A9l%C3%A8vements.html>
  22. Ehrenfest DMD, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T. 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. *MLTJ Muscles Ligaments Tendons J.* 2014;4(1):3- 9.
  23. A. Zumstein M, Berger S, Schober M, Boileau P, W. Nyffeler R, Horn M, et al. Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) for Long-Term Delivery of Growth Factor in Rotator Cuff Repair: Review, Preliminary Results and Future Directions. *Curr Pharm Biotechnol.* 1 juin 2012;13(7):1196- 206.
  24. de Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. *EMC - Dent.* févr 2004;1(1):71- 81.
  25. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* mars 2006;101(3):e45- 50.
  26. Mosesson MW, Siebenlist KR, Meh DA. The Structure and Biological Features of Fibrinogen and Fibrin. *Ann N Y Acad Sci.* 1 juin 2001;936(1):11- 30.
  27. Cramer-Bordé E. Production plaquettaire : régulation cellulaire et moléculaire. *EMC - Hématologie.* janv 2008;3(1):1- 10.

28. Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1 oct 2002;31(5):469- 84.
29. Centrella M, McCarthy TL, Canalis E. Transforming growth factor beta is a bifunctional regulator of replication and collagen synthesis in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone. *J Biol Chem.* 25 févr 1987;262(6):2869- 74.
30. Border W. Transforming Growth Factor  $\beta$  in Tissue Fibrosis — NEJM [Internet]. 1994 [cité 4 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199411103311907>
31. Heldin CH. Simultaneous induction of stimulatory and inhibitory signals by PDGF. *FEBS Lett.* 23 juin 1997;410(1):17- 21.
32. Rosenkranz S, Kazlauskas A. Evidence for Distinct Signaling Properties and Biological Responses Induced by the PDGF Receptor  $\alpha$  and  $\beta$  Subtypes. *Growth Factors.* 1 janv 1999;16(3):201- 16.
33. Zapf J, Donath MY, Schmid C. [Spectrum of effectiveness of insulin-like growth factors (IGF)]. *Schweiz Med Wochenschr.* 12 févr 2000;130(6):190- 5.
34. Winkler R, Pasleau F, Boussif N, Hodzic D. Le système IGF : Synthèse et données récentes. *RMLG Rev Médicale Liège.* 2000;55(7):724- 39.
35. Tiggelman AM, Boers W, Linthorst C, Brand HS, Sala M, Chamuleau RA. 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.* sept 1995;23(3):295- 306.
36. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* mars 2006;101(3):e51- 5.
37. van HINSBERGH VW m., Collen A, Koolwijk P. Role of Fibrin Matrix in Angiogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 1 juin 2001;936(1):426- 37.
38. Nehls V, Herrmann R. The Configuration of Fibrin Clots Determines Capillary Morphogenesis and Endothelial Cell Migration. *Microvasc Res.* mai 1996;51(3):347- 64.
39. Lucarelli E, Beretta R, Dozza B, Tazzari PL, O'Connel SM, Ricci F, et al. A recently developed bifacial platelet-rich fibrin matrix. *Eur Cell Mater.* 2010;20:13- 23.
40. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* nov 2009;108(5):707- 13.
41. Wu C-L, Lee S-S, Tsai C-H, Lu K-H, Zhao J-H, Chang Y-C. Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen-related protein expression of human osteoblasts. *Aust Dent J.* juin 2012;57(2):207- 12.



42. Tsai C-H, Shen S-Y, Zhao J-H, Chang Y-C. Platelet-rich fibrin modulates cell proliferation of human periodontally related cells in vitro. *J Dent Sci.* sept 2009;4(3):130- 5.
43. Nyman S, Lindhe J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* juill 1982;9(4):290- 6.
44. Chang Y-C, Wu K-C, Zhao J-H. Clinical application of platelet-rich fibrin as the sole grafting material in periodontal intrabony defects. *J Dent Sci.* sept 2011;6(3):181- 8.
45. Chandradas ND, Ravindra S, Rangaraju VM, Jain S, Dasappa S. Efficacy of platelet rich fibrin in the treatment of human intrabony defects with or without bone graft: A randomized controlled trial. *J Int Soc Prev Community Dent.* août 2016;6(Suppl 2):S153-159.
46. Bosshardt DD, Sculean A. Does periodontal tissue regeneration really work? *Periodontol* 2000. 1 oct 2009;51(1):208- 19.
47. Mathur A, Bains VK, Gupta V, Jhingran R, Singh GP. Evaluation of intrabony defects treated with platelet-rich fibrin or autogenous bone graft: A comparative analysis. *Eur J Dent.* 2015;9(1):100- 8.
48. Shah M, Deshpande N, Bharwani A, Nadig P, Doshi V, Dave D. 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.
49. Lambert F, Lecloux G, Rompen E. Augmentation osseuse sous-sinusienne : actualisation du concept du sinus lift. *Rev Odontostomatol (Paris)* [Internet]. 2008 [cité 26 oct 2016];37(1). Disponible sur: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/146625>
50. Lundgren S, Andersson S, Gualini F, Sennerby L. Bone reformation with sinus membrane elevation: a new surgical technique for maxillary sinus floor augmentation. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2004;6(3):165- 73.
51. Ali S, Bakry SA, Abd-Elhakam H. Platelet-Rich Fibrin in Maxillary Sinus Augmentation: A Systematic Review. *J Oral Implantol.* déc 2015;41(6):746- 53.
52. Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer MD, Dohan Ehrenfest DM. 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.* déc 2009;80(12):2056- 64.
53. Simonpieri A. Simultaneous sinus-lift and implantation using microthreaded implants and leukocyte- and platelet-rich fibrin as sole grafting material: a six-year... - PubMed - NCBI [Internet]. 2012 [cité 27 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21278521>
54. Tajima a. EBSCOhost | 85170330 | Evaluation of Sinus Floor Augmentation with Simultaneous Implant Placement Using Platelet-Rich Fibrin as Sole Grafting Material. [Internet]. 2013 [cité 27 oct 2016]. Disponible sur: <http://web.b.ebscohost.com/abstract?site=ehost&scope=site&jrnl=08822786&AN=85170330&h=HpR9ymWAHp5abVS6v2M2acEFDBVKRNlMfFQvB1y1J3CZUnk9mzx9HI>

G6PoUvHG%2fqaZA9opYQ4NWK%2fqCSdggReg%3d%3d&cr=c&resultLocal=ErrC  
 riNoResults&resultNs=Ehost&crhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3de  
 host%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrn1%3d08822786%26AN%3d8517  
 0330

55. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard M-O, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. mars 2006;101(3):299- 303.
56. Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo AM, Scacco S, Inchingolo AD, et al. Trial with Platelet-Rich Fibrin and Bio-Oss used as grafting materials in the treatment of the severe maxillar bone atrophy: clinical and radiological evaluations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. déc 2010;14(12):1075- 84.
57. Zhang Y, Tangl S, Huber CD, Lin Y, Qiu L, Rausch-Fan X. 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 Cranio-Maxillofac Surg*. juin 2012;40(4):321- 8.
58. Tatullo M, Marrelli M, Cassetta M, Pacifici A, Stefanelli LV, Scacco S, et al. Platelet Rich Fibrin (P.R.F.) in Reconstructive Surgery of Atrophied Maxillary Bones: Clinical and Histological Evaluations. *Int J Med Sci*. 2012;9(10):872- 80.
59. Bolukbasi N, Ersanlı S, Keklikoglu N, Basegmez C, Ozdemir T. Sinus Augmentation With Platelet-Rich Fibrin in Combination With Bovine Bone Graft Versus Bovine Bone Graft in Combination With Collagen Membrane. *J Oral Implantol*. 16 sept 2013;41(5):586- 95.
60. Kassab MM, Cohen RE. The etiology and prevalence of gingival recession. *J Am Dent Assoc* 1939. févr 2003;134(2):220- 5.
61. Aroca S, Keglevich T, Barbieri B, Gera I, Etienne D. 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*. févr 2009;80(2):244- 52.
62. Miller PD. A classification of marginal tissue recession. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 1985;5(2):8- 13.
63. Moraschini V, Barboza E dos SP. Use of Platelet-Rich Fibrin Membrane in the Treatment of Gingival Recession: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol*. mars 2016;87(3):281- 90.
64. Padma R, Shilpa A, Kumar PA, Nagasri M, Kumar C, Sreedhar A. A split mouth randomized controlled study to evaluate the adjunctive effect of platelet-rich fibrin to coronally advanced flap in Miller's class-I and II recession defects. *J Indian Soc Periodontol*. sept 2013;17(5):631- 6.
65. Thamaraiselvan M, Elavarasu S, Thangakumaran S, Gadagi JS, Arthie T. 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.
66. Jankovic S, Aleksic Z, Milinkovic I, Dimitrijevic B. 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 Off J Eur Acad Esthet Dent.* 2010;5(3):260- 73.
  67. Jankovic S, Aleksic Z, Klokkevold P, Lekovic V, Dimitrijevic B, Kenney EB, et al. Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *Int J Periodontics Restorative Dent.* avr 2012;32(2):e41-50.
  68. Eren G, Kantarcı A, Sculean A, Atilla G. Vascularization after treatment of gingival recession defects with platelet-rich fibrin or connective tissue graft. *Clin Oral Investig.* nov 2016;20(8):2045- 53.
  69. Tunali M. Clinical Evaluation of Autologous Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Multiple Adjacent Gingival Recession Defects: A 12-Month Study. [Internet]. [cité 20 nov 2016]. Disponible sur: <http://web.a.ebscohost.com/abstract?site=ehost&scope=site&jrnl=01987569&AN=100802123&h=c0Tk7fEp685GiniqlWCpIxa4wG0hXLJG1GIi4D1Utr6X9lahm7ydZdIM%2b2vIOZWXTY0cZHKCtS2T7nHC920dCg%3d%3d&crl=c&resultLocal=ErrCrlnNoResult&resultNs=Ehost&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authype%3dcrawler%26jrnl%3d01987569%26AN%3d100802123>
  70. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.
  71. SNPI - Syndicat National des Parodontologistes Implantologistes [Internet]. [cité 1 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.snpi-france.com/pages.php?p=prf>
  72. SYFAC: International Symposium on Growth Factors [Internet]. [cité 1 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.4004.fr/syfac/legi.html>
  73. La législation du PRF en Chirurgie Dentaire et en Stomatologie [Internet]. Dentalespace. [cité 1 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.dentalespace.com/praticien/formationcontinue/legislation-prf-chirurgie-dentaire-en-stomatologie/>
  74. SFPIO. POSITION DE LA SFPIO SUR LE PRF [Internet]. 2011 [cité 1 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.sfparo.org/espace-praticiens-et-membres/les-recommandations-de-la-sfpio/45-position-de-la-sfpio-sur-le-prf.html>
  75. SYFAC - ACCUEIL [Internet]. [cité 1 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.syfac.com/>
  76. Dohan Ehrenfest DM, Lemo N, Jimbo R, Sammartino G. Selecting a relevant animal model for testing the in vivo effects of Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): Rabbit tricks and traps. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* oct 2010;110(4):413- 6.

77. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg Lond Engl.* 2012;10(1):28- 55.
78. 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.* oct 2011;38(10):925- 32.
79. Sharma A, Pradeep A r. Treatment of 3-Wall Intrabony Defects in Patients With Chronic Periodontitis With Autologous Platelet-Rich Fibrin: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 5 avr 2011;82(12):1705- 12.
80. Pradeep A r., Nagpal K, Karvekar S, Patnaik K, Naik SB, Guruprasad C n. Platelet-Rich Fibrin With 1% Metformin for the Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 12 mars 2015;86(6):729- 37.
81. Pradeep A r., Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Raju A, Singh P. Rosuvastatin 1.2 mg In Situ Gel Combined With 1:1 Mixture of Autologous Platelet-Rich Fibrin and Porous Hydroxyapatite Bone Graft in Surgical Treatment of Mandibular Class II Furcation Defects: A Randomized Clinical Control Trial. *J Periodontol.* 5 oct 2015;87(1):5- 13.
82. Rosamma Joseph V, Raghunath A, Sharma N. Clinical effectiveness of autologous platelet rich fibrin in the management of infrabony periodontal defects. *Singapore Dent J.* déc 2012;33(1):5- 12.
83. Gürbüz B, Pıkdöken L, Tunali M, Urhan M, Küçükodacı Z, Ercan F. Scintigraphic evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* mai 2010;68(5):980- 9.
84. Gürbüz B, Pıkdöken L, Tunali M, Urhan M, Küçükodacı Z, Ercan F. Scintigraphic evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* mai 2010;68(5):980- 9.
85. Choukroun JI, Braccini F, Diss A, Giordano G, Doglioli P, Dohan DM. [Influence of platelet rich fibrin (PRF) on proliferation of human preadipocytes and tympanic keratinocytes: A new opportunity in facial lipostucture (Coleman's technique) and tympanoplasty?]. *Rev Laryngol - Otol - Rhinol.* 2007;128(1- 2):27- 32.
86. Gale AJ. Current Understanding of Hemostasis. *Toxicol Pathol.* 2011;39(1):273- 80.
87. Del Corso M, Sammartino G, Dohan Ehrenfest DM. Letter to the Editor: Re: « 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.* 1 nov 2009;80(11):1694- 7.
88. Ramfjord SP, Nissle RR, Shick RA, Cooper H. Subgingival Curettage Versus Surgical Elimination of Periodontal Pockets. *J Periodontol.* 1 mai 1968;39(3):167- 75.
89. Cairo F, Nieri M, Cincinelli S, Mervelt J, Pagliaro U. The interproximal clinical attachment level to classify gingival recessions and predict root coverage outcomes: an explorative and reliability study. *J Clin Periodontol.* juill 2011;38(7):661- 6.

90. Zucchelli G, Testori T, De Sanctis M. Clinical and anatomical factors limiting treatment outcomes of gingival recession: a new method to predetermine the line of root coverage. *J Periodontol.* avr 2006;77(4):714- 21.
91. Lesaffre E, Philstrom B, Needleman I, Worthington H. The design and analysis of split-mouth studies: what statisticians and clinicians should know. *Stat Med.* 10 déc 2009;28(28):3470- 82.
92. Chevret S. [Why and how randomise a clinical trial?]. *Rev Mal Respir.* nov 2003;20(5 Pt 1):753- 6.
93. Antczak-Bouckoms AA, Tulloch JFC, Berkey CS. Split-mouth and cross-over designs in dental research. *J Clin Periodontol.* 1 août 1990;17(7):446- 53.
94. Hujoel PP, DeRouen TA. Validity issues in split-mouth trials\*. *J Clin Periodontol.* 1 oct 1992;19(9):625- 7.

## **Apports du *Platelet Rich Fibrin* en chirurgie parodontale**

---

**RESUME EN FRANÇAIS** : La douleur et la cicatrisation sont des enjeux majeurs en chirurgie-dentaire. Le *Platelet Rich Fibrin* (PRF) est un concentré plaquettaire autologue obtenu par simple centrifugation du sang patient. Il mime une matrice cicatricielle qui constitue un véritable guide pour les différents éléments cellulaires tout en libérant des facteurs de croissance et des cytokines au plus près du site lésé. L'objectif de ce travail est de s'intéresser aux propriétés biologiques du PRF et de s'interroger sur ses applications cliniques et leur pertinence selon les techniques de chirurgie parodontale employées.

---

**TITRE EN ANGLAIS** : Contributions of Platelet Rich Fibrin in periodontal surgery.

---

**RESUME EN ANGLAIS** : Pain and healing are major challenges in dental surgery. Platelet Rich Fibrin is an autologous platelet concentrate obtained by simple centrifugation of a patient's blood. It mimics a cicatricial matrix which constitutes a real guide for the various cellular elements while releasing growth factors and cytokines as close as possible to the injured site. The aim of this work was to investigate PRF's biological properties and to examine its clinical applications and their relevance according to the periodontal surgical techniques implemented.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE** : CHIRURGIE DENTAIRE

---

**MOTS CLES** : Parodontologie, *Platelet Rich Fibrin*, Cicatrisation, Chirurgie parodontale, Concentrés plaquettaires.

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR** :

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER  
Faculté de Chirurgie Dentaire  
3, Chemin des Maraîchers  
31062 TOULOUSE CEDEX 9

---

**DIRECTEUR DE THESE** : Docteur Alexia VINEL