

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**

**FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE**

---

ANNÉE : 2023

2023-TOU3-3073

# **THÈSE**

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement par

**Chloé LUBOWSKY**

Le 18 septembre 2023

---

## **Intérêts des dérivés plaquettaires en chirurgie orale**

Directeur de thèse : Docteur Paul PAGES

---

### **JURY**

Président :	Professeur Paul MONSARRAT
Assesseur :	Docteur Charlotte THOMAS
Assesseur :	Docteur Thibault CANCEILL
Assesseur :	Docteur Paul PAGES



...

**Faculté de santé**  
**Département d'Odontologie**

➔ **DIRECTION**

**Doyen de la Faculté de Santé**

M. Philippe POMAR

**Vice Doyenne de la Faculté de Santé**  
**Directrice du Département d'Odontologie**

Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

**Directeurs Adjointes**

Mme Sarah COUSTY  
M. Florent DESTRUHAUT

**Directrice Administrative**

Mme Muriel VERDAGUER

**Présidente du Comité Scientifique**

Mme Cathy NABET

➔ **HONORARIAT**

**Doyens honoraires**

M. Jean LAGARRIGUE +  
M. Jean-Philippe LODTER +  
M. Gérard PALOUDIER  
M. Michel SIXOU  
M. Henri SOULET

**Chargés de mission**

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)  
M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)  
M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)  
M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)  
M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

➔ **PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention**

**56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE** (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

**ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE**

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYASSE  
Maîtres de Conférences : Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY  
Assistants : Mme Anne GICQUEL, M. Robin BENETAH  
Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Mathieu TESTE, M. Daniel BANDON

**ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE**

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, M. Maxime ROTENBERG  
Assistants : M. Vincent VIDAL-ROSSET, Mme Carole VARGAS JOULIA  
Adjoints d'Enseignement : Mme. Isabelle ARAGON

**56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE** (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES  
Maîtres de Conférences : Mme Géromine FOURNIER  
Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, M. Jean-Philippe GATIGNOL  
Mme Carole KANJ, Mme Mylène VINCENT-BERTHOUMIEUX, M. Christophe BEDOS

**Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale**

**57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE** (M. Philippe KEMOUN)

**PARODONTOLOGIE**

Professeurs d'Université : Mme Sara LAURENCIN- DALICIEUX,  
Mme Alexia VINEL, Mme. Charlotte THOMAS  
Maîtres de Conférences : M. Joffrey DURAN, M. Antoine AL HALABI  
Assistants : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE ,  
Adjoints d'Enseignement : Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT,

### CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY  
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS  
Assistants : M. Clément CAMBRONNE, M. Antoine DUBUC  
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY,  
M. Jérôme SALEFRANQUE,

### BIOLOGIE ORALE

Professeurs d'Université : M. Philippe KEMOUN, M. Vincent BLASCO-BAQUE  
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Matthieu MINTY  
Assistants : Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI, M. Maxime LUIS, Mme Valentine BAYLET GALY-CASSIT,  
Mme Sylvie LE  
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, Mme Inessa TIMOFEEVA-JOSSINET

## Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

### 58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Franck DIEMER)

#### DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER  
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE  
Assistants : M. Ludovic PELLETIER, Mme Laura PASCALIN, M. Thibault DECAMPS  
M. Nicolas ALAUX, M. Vincent SUAREZ, M. Lorris BOIVIN  
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE,  
Mme Lucie RAPP

#### PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR, M. Florent DESTRUHAUT,  
Maîtres de Conférences : M. Antoine GALIBOURG,  
Assistants : Mme Margaux BROUTIN, Mme Coralie BATAILLE, Mme Mathilde HOURSET, Mme Constance CUNY  
M. Anthony LEBON  
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Jean-  
Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Fabien LEMAGNER, M. Eric SOLYOM,  
M. Michel KNAFO, M. Victor EMONET-DENAND, M. Thierry DENIS, M. Thibault YAGUE,  
M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION

#### FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur d'Université : Mr. Paul MONSARRAT  
Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Thibault CANCEILL, M. Julien DELRIEU  
Assistants : M. Paul PAGES, M. Olivier DENY  
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, M. Damien OSTROWSKI

-----  
*Mise à jour pour le 01 Septembre 2023*

A notre président de jury,

**Monsieur le professeur Paul MONSARRAT**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,

- Docteur de l'Université Paul Sabatier - Spécialité Physiopathologie,
- Diplôme Universitaire d'Imagerie 3D maxillo-faciale,
- Diplôme universitaire de Recherche Clinique en Odontologie,
- Habilitation à Diriger les Recherches
- Lauréat de la faculté de Médecine Rangueil et de Chirurgie Dentaire de l'Université Paul Sabatier

*Je vous suis très reconnaissante de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de  
présider ce jury de thèse.*

*Merci pour l'ensemble de l'enseignement théorique et clinique que vous nous avez  
prodigué. Votre bienveillance, votre énergie et votre disponibilité ont égayé chacune de  
mes vacations.*

*J'espère que cette thèse aura suscité votre intérêt, veuillez y trouver ma plus sincère estime  
et mon profond respect*

A notre jury de thèse,

**Monsieur le docteur Thibault CANCEILL**

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,

- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur en sciences des matériaux
- Master 1 Santé Publique :
- Master 2 de Physiopathologie
- CES Biomatériaux en Odontologie
- D.U.de conception Fabrication Assisté par ordinateur en Odontologie (CFAO)
- D.U. de Recherche Clinique en Odontologie
- Attestation de Formation aux gestes et Soins d'Urgence Niveau 2

*Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury de thèse.*

*Votre accompagnement lors de ces trois années d'externat m'aura appris la rigueur et la méthodologie. Par votre soutien, vous avez réussi à me guider quand je peinais à trouver l'enthousiasme.*

*Trouvez dans ce travail l'expression de ma reconnaissance.*

A notre jury de thèse,

**Madame le docteur Charlotte THOMAS**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'université Paul Sabatier
- Ancienne interne des Hôpitaux de Toulouse
- Diplôme d'Etudes Spécialisées de Médecine Bucco-Dentaire (DES MBD)
- Diplôme universitaire de Parodontologie
- Diplôme Universitaire de conception Fabrication assistée par ordinateur (CFAO) en odontologie
- Lauréate de l'Université Paul Sabatier.

*Merci de m'honorer de votre présence dans ce jury.*

*Je garderai comme souvenir de mes années étudiantes votre sympathie, votre magnanimité et votre pédagogie. Je vous suis reconnaissante du temps que vous consacrez à l'enseignement dans cette faculté.*

*Veillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude.*

A notre jury de thèse,

**Monsieur le docteur Paul PAGES**

- Assistant Hospitalo-Universitaire d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire
- Master 1 Sciences, Technologies, Santé Mention Biologie-Santé
- CES Biomatériaux en Odontologie Mention Caractérisation et évolution,
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier
- Diplôme Universitaire Prothèse complète supra implantaire implanto portée et muco-portée

*Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail.*

*Merci pour votre soutien sans faille durant ces longues années d'étude, il m'aura permis  
de toujours garder la motivation.*

*Votre engagement dans la vie étudiante puis dans l'enseignement est un exemple pour  
nous tous.tes.*

*Veillez recevoir l'expression de mes plus grands remerciements et de mon admiration.*

## Remerciements

A mes parents, Mimi et Clacla, qui m'ont appris la valeur du travail, la persévérance et la volonté de toujours faire mieux (peut-être un peu trop parfois) mais aussi l'importance d'être bien entourée et de savoir « relâcher la pression ».

A mon frère, Léo, nous ne sommes pas très proches mais je suis très fière de tout ce que tu entreprends.

A mes grands-parents, Ludwig et Léocadie, pour tous ces bons souvenirs. J'espère vous avoir rendus fiers.

A Benjamin, pour toutes ces années d'amitié et plus si affinités.

A Olympe, pour ton amitié exceptionnelle, pour nos longues discussions, pour tous ces potins et autres bitchages, pour ces soirées, pour ce voyage de rêve (sauf le Kerid qui fait rêver personne). Il est difficile de résumer notre relation en quelques lignes, merci de toujours être présente dans les bons comme dans les mauvais moments.

A Yona, pour Lyon Sud, pour les soirées en Bambi et les before-befores, pour le Pays Basque, pour les daurades au thym et les pâtes gorgonzola, pour Firenze et Paris. Toutes ces péripéties ont construit une solide amitié qui, je l'espère, durera encore des années.

A Claude, pour ces années de galère. Notre binôme sera passé par toutes les phases mais nous sommes arrivées au bout. Nous sommes sorties vainqueures de ces longues journées aux urgences, de ces longues journées de lapin mais surtout des journées de régul. Cet externat, qui ressemblait plus à un BP secrétariat sur la fin, aura abouti sur une belle amitié.

Aux dentaires Toulouse, Chati, Bast, JV et Aurel, pour toutes ces soirées/extés/congrès dont on se rappellera avec nostalgie quand on aura troqué les bières pour des camomilles.

A Paul, pour m'avoir accompagnée dans toutes les étapes de ma vie d'étudiante, des plus studieuses aux plus folles. Je manque de superlatifs pour dire à quel point ta présence a été bénéfique.

A mes copines et mes copains du poney, et plus particulièrement à Margaux, ma copine bibine, et Marion, ma super coach.

A Kevin, mon roi, ma star de cinéma, qui m'a appris à toujours garder espoir et à être patiente.

A tous ceux et celles que j'ai rencontré au cours de mon parcours universitaire que ça soit à l'UNECD, à la fac ou en faluche.

PS : je vous aime tous.



## Table des matières

Table des matières.....	12
<b>Introduction.....</b>	<b>13</b>
<b>Partie I : Rappels sur l'hémostase et la cicatrisation.....</b>	<b>15</b>
<b>I. L'hémostase.....</b>	<b>15</b>
1) L'hémostase primaire.....	15
2) L'hémostase secondaire.....	17
3) La fibrinolyse.....	18
<b>II. La cicatrisation.....</b>	<b>19</b>
1) Caractéristiques du tissu osseux.....	19
2) Cicatrisation de l'os alvéolaire.....	19
<b>Partie II : Classification des dérivés plaquettaire.....</b>	<b>22</b>
<b>I. Les précurseurs du PRF.....</b>	<b>22</b>
1) Les colles de fibrine.....	22
2) Le PRP.....	23
<b>II. Le PRF.....</b>	<b>26</b>
1) Généralités.....	26
2) Cytokines et PRF.....	28
3) Effets du PRF sur les cellules sécrétrices.....	30
4) Les différents types de PRF.....	32
<b>Partie 3 : Applications du PRF.....</b>	<b>43</b>
<b>I. Applications en phase pré-implantaire.....</b>	<b>44</b>
1) Utilisation du PRF lors des avulsions dentaires.....	44
2) PRF et volume osseux.....	47
<b>II. Applications du PRF en phase implantaire.....</b>	<b>61</b>
1) Implantation immédiate.....	61
2) Traitement des péri-implantites.....	65
<b>III. Applications du PRF en parodontologie.....</b>	<b>69</b>
1) Régénération des défauts infra-osseux.....	71
2) Défaut de furcation.....	72
3) Traitement des récessions gingivales.....	74
<b>IV. Prise en charge des nécroses des mâchoires.....</b>	<b>79</b>
1) Ostéonécrose des mâchoires en lien avec médication (ONBP).....	79
2) Ostéoradionécrose des mâchoires (ORN).....	85
<b>V. Applications du PRF en endodontie régénératrice.....</b>	<b>88</b>
1) Généralités sur la Dent Permanente Immature (DPI).....	88
2) Utilisation du PRF en endodontie régénératrice.....	88
3) Traitement des perforations endodontiques.....	90
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>91</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>92</b>

## Introduction

La sphère orale est composée d'une multitude de tissus différents dont le tissu osseux qui forme les bases osseuses maxillaire et mandibulaire, et également l'os alvéolaire, support de l'organe dentaire. Les maladies parodontales et endodontiques peuvent être à l'origine d'une destruction du tissu osseux alvéolaire formant des défauts pouvant gêner la restauration prothétique ultérieure, notamment dans le cas des réhabilitations implantaires. Dans le cadre de ces traitements, un volume osseux suffisant étant indispensable à la mise en place de l'implant et à sa survie, des techniques de régénération osseuse ont vu le jour dans le but de compenser l'absence de régénération spontanée. Divers matériaux bioactifs ont ainsi été développés pour permettre cette régénération ; ce sont les biomatériaux capables d'induire une activité biologique spécifique et de stimuler une réponse positive des tissus environnants (1).

Parmi les biomatériaux bioactifs, on trouve les dérivés plaquettaires qui sont produits à partir d'un échantillon sanguin.

Les **colles de fibrine** (2) sont les premiers de ces dérivés à avoir été conçus, elles sont composées d'un concentré de fibrinogène humain auquel est ajouté une solution de thrombine bovine. Le fibrinogène étant une glycoprotéine clé dans la coagulation, ces colles ont pour objectif de limiter le risque hémorragique en favorisant la fermeture des plaies.

Le **Platelet Rich Plasma (PRP)** (3) a ensuite été conçu, il est considéré comme un concentré plaquettaire pouvant être obtenu à partir d'un échantillon autologue. Contrairement aux colles de fibrine qui ne contiennent pas d'élément figuré du sang, les caractéristiques du PRP reposent sur l'accumulation de plaquettes dans sa structure ; ce sont des cellules anucléées produites dans la moelle osseuse qui participent à la coagulation sanguine et à la cicatrisation, elles peuvent aussi être appelées thrombocytes. Ces cellules sont activées lors de la formation d'une brèche vasculaire, elles s'agglutinent alors et libèrent des facteurs de croissance. La forte concentration en plaquettes du PRP permet ainsi de concentrer les facteurs de croissance sur le site chirurgical et donc d'améliorer la cicatrisation. L'inconvénient majeur de ce biomatériau est lié à l'adjonction

d'anticoagulants lors du prélèvement sanguin et de thrombine bovine lors de sa mise en place sur le site chirurgical qui peuvent être à l'origine d'une réaction allergique.

Le Dr Choukroun et son équipe ont donc développé un nouveau biomatériau en 2001 pour répondre à ce risque : le **Platelet Rich Fibrine (PRF)** (4) est également un concentré plaquettaire autologue dont la production ne nécessite ni anticoagulant, ni thrombine bovine. Il est produit à partir d'un simple échantillon sanguin prélevé sur le patient lors de l'intervention chirurgicale qui est ensuite centrifugé. Le PRF est utilisé depuis une vingtaine d'années en chirurgie orale pour favoriser la régénération osseuse lors des traitements implantaires mais aussi en médecine régénérative. En plus de son caractère autologue, le PRF est peu coûteux et facilement manipulable car il se présente sous la forme d'une membrane.

Plusieurs types de PRF ont depuis été conçus grâce à la modification du protocole de centrifugation (5) : le temps de centrifugation peut être augmenté ou diminué, ainsi que sa vitesse. La modification de ces caractéristiques va influencer sur le contenu cellulaire et en cytokines du produit final ; le dérivé plaquettaire peut ainsi être personnalisé en fonction des applications et peut répondre à une large diversité de situations.

Dans cette thèse, nous aborderons tout d'abord l'implication des plaquettes dans la coagulation et les mécanismes de cicatrisation du tissu osseux, puis nous développerons les différents types de dérivés plaquettaires et nous terminerons sur les applications du PRF et de ses dérivés en chirurgie orale.

## Partie I : Rappels sur l'hémostase et la cicatrisation

### I. L'hémostase

L'hémostase est un système biologique complexe impliquant des facteurs pro-coagulants et des facteurs anticoagulants permettant le maintien de la fluidité du sang en situation physiologique(6). Ce système est finement régulé pour empêcher la formation d'un thrombus et assure la prévention et l'arrêt d'un saignement lorsqu'un vaisseau sanguin est lésé ; lorsqu'une brèche vasculaire est créée, un caillot va être formé permettant l'arrêt du saignement.

L'hémostase se divise en deux grandes phases :

- L'hémostase primaire
- L'hémostase secondaire

#### 1) L'hémostase primaire

L'hémostase primaire correspond à la fermeture de la brèche vasculaire par la formation d'un clou plaquettaire ou « thrombus blanc ». Elle dure entre 3 et 5 min et passe principalement par l'interaction entre les plaquettes sanguines et la paroi du vaisseau lésé grâce à des protéines adhésives.

##### a. Description de l'hémostase primaire

L'hémostase primaire se divise elle-même en deux temps :

- Un temps vasculaire
- Un temps plaquettaire

Le **temps vasculaire** fait suite à la rupture de l'endothélium, c'est un temps de vasoconstriction réflexe qui met en jeu la couche intermédiaire de la paroi vasculaire, la média, qui est principalement composée de fibres musculaires lisses.

À la suite de la rupture des cellules endothéliales, différents facteurs sont libérés dans le sang, dont de la noradrénaline, de l'adrénaline et de la sérotonine, et vont interagir avec les rhabdomyocytes pour permettre la contraction de la paroi artérielle. L'objectif de ce temps est de diminuer le flux sanguin pour diminuer le saignement ; il est suffisant pour arrêter complètement le saignement dans les plus petits capillaires.

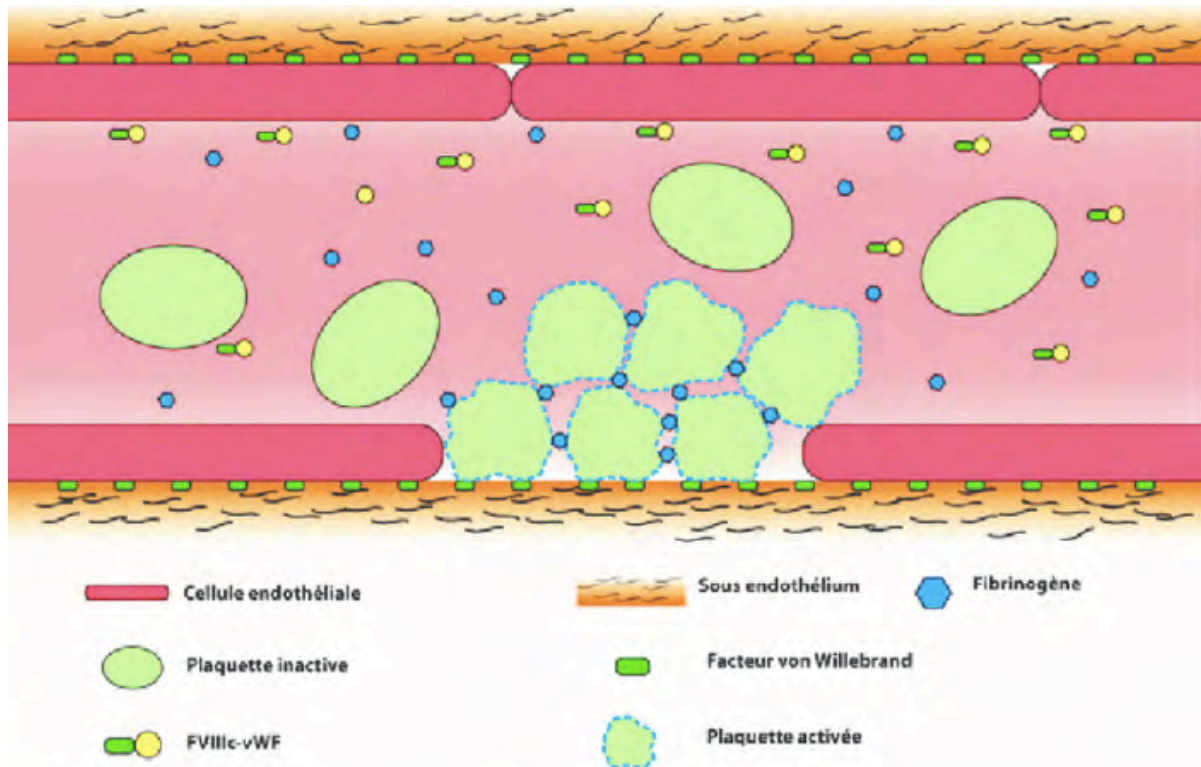


Fig. 1 : Schéma représentant les interactions entre les différents acteurs de l'hémostase primaire

Le **temps plaquettaire** fait logiquement suite au temps vasculaire et correspond à la phase d'activation et d'agrégation plaquettaire.

Lors de l'hémostase primaire, les plaquettes vont former une première couche monocellulaire par interaction avec le sous endothélium et le facteur de Von Willebrand (7). Elles vont progressivement devenir sphériques par modification de leur cytosquelette d'actine puis leur contenu sera libéré dans le compartiment sanguin, on parle de dégranulation. Les plaquettes activées vont également recruter d'autres plaquettes circulantes afin de former un clou plaquettaire.

L'agrégation plaquettaire se déroule donc en deux phases : une phase d'adhésion et d'activation initiale au contact de la paroi lésée puis une phase d'amplification de l'activation par des médiateurs solubles libérés lors de l'activation des premières plaquettes, les plaquettes adhèrent entre elles par la glycoprotéine IIb-IIIa activée qui forme un pont entre les plaquettes par l'intermédiaire du fibrinogène (8). La modification morphologique qu'elles subissent lors de l'activation leur permet de fixer le fibrinogène en présence de calcium. L'agrégation est d'abord réversible puis le caillot se solidifie

progressivement grâce à la libération d'enzymes et du contenu granulaire des plaquettes pour former le thrombus blanc.

## 2) L'hémostase secondaire

Lors de l'hémostase secondaire, ou coagulation plasmatique, le clou plaquettaire va être solidifié par la formation d'un réseau de fibrine à partir de fibrinogène.

On parle de cascade de coagulation (9) car ce procédé nécessite l'intervention de 13 facteurs de coagulation qui vont être successivement activés pour permettre l'agrégation de la fibrine et donc la formation du caillot sanguin.

Le fibrinogène est une glycoprotéine soluble présente dans les granules  $\alpha$  des plaquettes, qui sous l'action enzymatique de la thrombine, va devenir de la fibrine, une protéine non soluble au rôle fondamental dans l'agrégation plaquettaire.

La thrombine est une enzyme protéique (sérine protéase). Elle est retrouvée sous forme de prothrombine (ou facteur II) dans la circulation sanguine, cette protéine soluble nécessite d'être activée par clivage protéolytique avant de pouvoir interagir avec le fibrinogène.

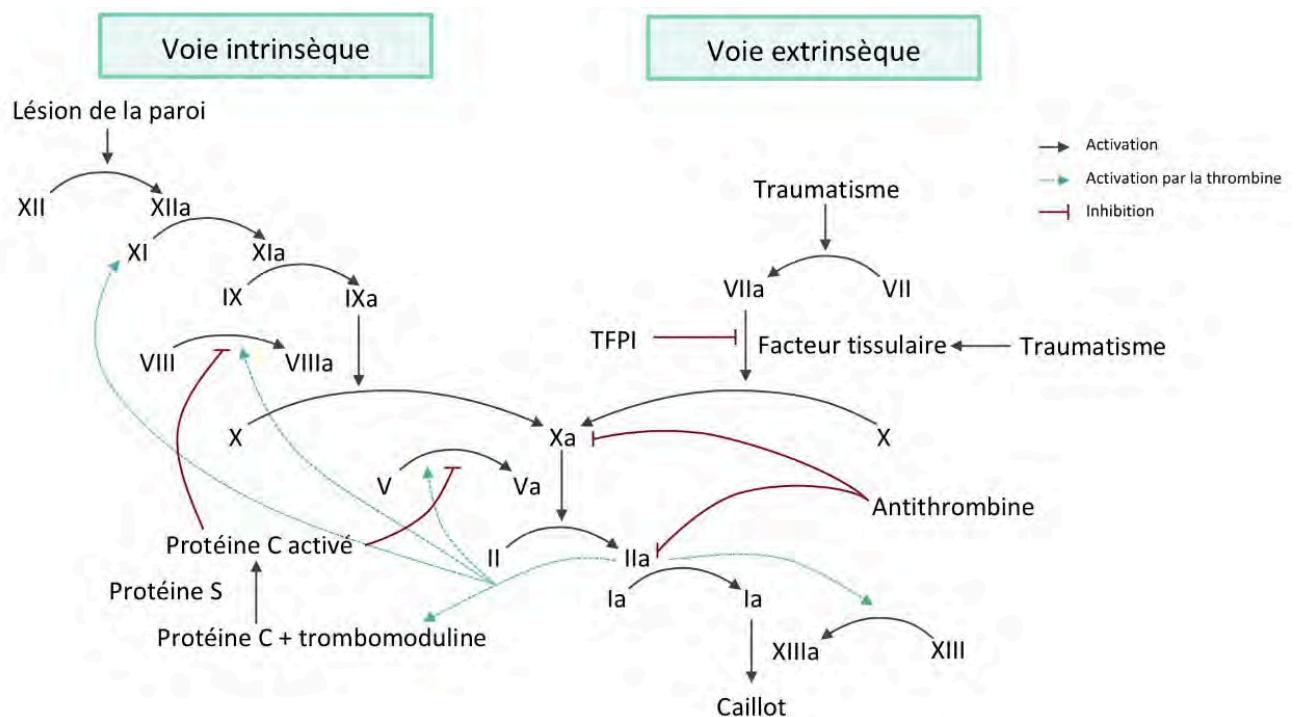


Fig 2 : schéma de la cascade de coagulation source : PHARMACOMédicale.com

Deux voies distinctes peuvent déclencher la cascade de coagulation : la **voie extrinsèque**, qui implique l'interaction du facteur VII avec le facteur tissulaire, et la **voie intrinsèque**, qui nécessite l'activation d'un facteur XII par une surface électronégative (9). Elles sont toutes deux capables d'hydrolyser la prothrombine (II) en thrombine (IIa).

La thrombine produite au cours de ces différentes réactions va avoir une action protéolytique sur le fibrinogène, formant des monomères de fibrine qui polymériseront ensemble pour former des fibres de fibrine, stabilisées par l'action du facteur XIIIa.

### 3) La fibrinolyse

Afin d'éviter l'extension trop importante du caillot sanguin, un contrôle est mis en place sous forme de fibrinolyse. Le système fibrinolytique dissout le caillot sanguin dès qu'il a achevé sa fonction hémostatique permettant le rétablissement du flux sanguin dans le vaisseau sanguin initialement lésé. Le système fibrinolytique implique (9) :

- Le plasminogène : une glycoprotéine synthétisée par le foie
- Les activateurs du plasminogène : urokinase et streptokinase
- Les inhibiteurs de la fibrinolyse :  $\alpha_2$  anti-plasmine et inhibiteurs des activateurs du plasminogène

La fibrinolyse nécessite la conversion du plasminogène qui est une pro-enzyme en plasmine. Cette enzyme présente deux fonctions : dissoudre le caillot de fibrine et participer à la dégradation des matrices extracellulaires.

## II. La cicatrisation

### 1) Caractéristiques du tissu osseux

L'os alvéolaire est en continuité de l'os basal des os maxillaires, c'est l'os de soutien de l'organe dentaire. Ce type d'os va subir le plus de remaniements pour s'adapter au mieux aux contraintes subies et va subir une importante résorption après la cicatrisation lorsqu'une dent est extraite.

Le tissu osseux est un tissu conjonctif hautement spécialisé caractérisé par une substance intercellulaire minéralisée. La partie organique de l'os est constituée principalement de fibres de collagène de type I, de glycosaminoglycanes et de protéines non collagéniques ; elle est associée à une phase minérale essentiellement formée de cristaux d'hydroxyapatite qui est responsable de la dureté du tissu osseux.

Ce tissu contient des cellules spécialisées : les ostéoblastes, capables de réaliser une apposition osseuse, et les ostéoclastes, responsables de la résorption du tissu osseux. Ces deux types cellulaires travaillent en équilibre pour permettre des remaniements équilibrés du tissu osseux (10).

Les cellules osseuses proviennent de cellules souches issues de la moelle osseuse :

- Les cellules souches de la lignée hématopoïétique vont donner les ostéoclastes issus de la lignée des monocytes
- Les cellules souches mésenchymateuses ou stromales vont donner les ostéoblastes et chondroblastes

### 2) Cicatrisation de l'os alvéolaire

La cicatrisation de l'os alvéolaire débute par la formation d'un caillot sanguin qui comble l'alvéole. Lors de l'extraction dentaire, la rupture du ligament alvéolaire provoque un saignement qui remplit la cavité alvéolaire et l'hémostase agit ensuite pour former un caillot riche en plaquettes, en éléments figurés blancs et rouges piégés au sein d'un réseau de fibrine (11).



Dès le **3<sup>ème</sup> jour**, la deuxième étape commence : le caillot est progressivement remplacé par du tissu de granulation riche en cellules endothéliales et en néovaisseaux. La néovascularisation est possible grâce aux cytokines présentes sur le site qui induisent un recrutement et la prolifération de cellules précurseurs endothéliales circulantes. La transformation du plasminogène en plasmine induit la lyse progressive du caillot.

Le remplacement du tissu de granulation par du tissu cicatriciel a lieu à partir du **7<sup>ème</sup> jour**, c'est la troisième étape de la cicatrisation alvéolaire. Le tissu cicatriciel est composé de néovaisseaux, de différents types de leucocytes, de fibres collagéniques, de cellules résiduelles provenant du desmodonte, du caillot, de l'infiltrat inflammatoire et des espaces médullaires, mais aussi de cellules souches mésenchymateuses. Tous ces éléments forment l'infiltrat cellulaire cicatriciel.

La maturation du tissu cicatriciel lui permet d'acquérir une compétence ostéogénique sous l'influence des différentes cytokines libérées par la matrice extracellulaire, par les cellules endothéliales et par les propres cellules de l'infiltrat cicatriciel. Des cellules ostéoclastiques sont alors recrutées, elles sont responsables de la résorption des parois alvéolaires et des éventuels séquestres osseux. Entre le **7<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour**, un tissu ostéoïde apparaît donc au sein de l'alvéole.

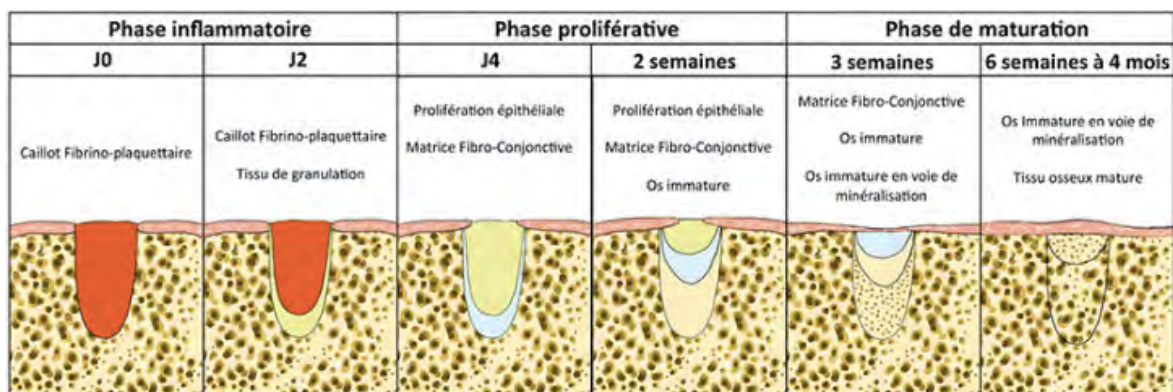


Fig. 3 : représentation schématique des étapes de cicatrisation d'une alvéole osseuse après une extraction

A partir du **14<sup>ème</sup> jour**, la portion marginale de l'alvéole est couverte par un tissu conjonctif riche en cellules inflammatoires et en vaisseaux sanguins, il est bordé de cellules épithéliales. La quatrième étape de cicatrisation correspond à la formation de calcifications dans le tissu ostéoïde, la minéralisation de ce tissu se fait des parois vers le centre de l'alvéole. L'alvéole est donc progressivement comblée par un tissu osseux immature et non

fonctionnel, sans architecture trabéculaire ; il est donc mécaniquement faible et devra subir une dernière étape de remaniement pour pouvoir répondre aux contraintes.

La cinquième étape est la plus longue : elle débute par la fermeture épithéliale complète de l'alvéole qui se termine entre le **24<sup>ème</sup> et 35<sup>ème</sup> jour**, elle est alors recouverte d'un tissu conjonctif fibreux bordé d'un épithélium kératinisé.

Au **30<sup>ème</sup> jour**, le tissu osseux spongieux immature représente 88% des tissus qui combleront l'alvéole, débute alors l'activité ostéoclastique qui marque le début du remaniement nécessaire à l'obtention d'un tissu osseux fonctionnel. Il faut compter entre 60 et 90 jours pour que l'os fibreux réticulé isole complètement l'alvéole de la muqueuse marginale. Dans la zone apicale de l'alvéole, on peut observer le remplacement de l'os fibreux par de la moelle osseuse brune riche en cellules inflammatoires, en vaisseaux sanguins et en adipocytes. Il faut entre 3 et 5 semaines au tissu osseux cicatriciel pour être remanié et donc pour être fonctionnel. A partir du **90<sup>ème</sup> jour**, de l'os lamellaire est formé, il remplacera intégralement l'os fibreux réticulé dans la zone marginale aux alentours du **150<sup>ème</sup> jour**. Le périoste pourra ainsi être établi par l'insertion de fibres de collagène de la muqueuse alvéolaire dans cet os cortical.

La cicatrisation osseuse est soumise à une importante variabilité inter-individuelle ; elle sera donc plus ou moins rapide selon les patients.

La cicatrisation de l'os alvéolaire s'accompagne d'une résorption physiologique pouvant rendre compliquée la réhabilitation prothétique ultérieure. Elle est maximale le premier mois puis se réduit entre le troisième et le douzième mois post-extractionnel.

L'importance de la résorption dépend de nombreux facteurs et notamment du secteur concerné et du nombre de dents extraites sur un même secteur ; elle est d'autant plus importante que le nombre de dents extraites est important.

## Partie II : Classification des dérivés plaquettaires

### I. Les précurseurs du PRF

#### 1) Les colles de fibrine

Utilisées pour la première fois en 1944 par Cronkite et al. (2), les colles de fibrine sont composées d'un concentré de fibrinogène humain auquel est ajoutée une solution de thrombine bovine. L'objectif de ces colles est de sceller une plaie et donc de favoriser l'hémostase ; elles sont développées dans le but de diminuer le risque de fibrose et de réaction à un corps étranger, grâce à leur absorption complète lors de la cicatrisation tissulaire.

La solution de fibrinogène est obtenue à partir d'un échantillon de plasma frais pouvant provenir d'un pool de donneurs, d'un donneur unique ou encore d'un échantillon autologue. Le fibrinogène sera ensuite concentré le plus souvent par cryoprécipitation, ou par l'adjonction de polyéthylène glycol ou de sulfate d'ammonium.

Lors de l'utilisation de la cryoprécipitation : l'échantillon de sang est centrifugé puis le surnageant est décanté avant d'être placé à -80 degrés Celsius pendant 12 heures. Il est ensuite placé pendant plusieurs heures à 4 degrés Celsius avant d'être centrifugé une deuxième fois.

L'échantillon obtenu est ainsi un concentré de fibrinogène et de facteur XIII, la force d'adhérence de la colle de fibrine est dépendante de la concentration en fibrine de l'échantillon. Du fait de la longueur du protocole de production, il n'est pas possible d'utiliser un échantillon autologue en cas d'urgence.

À la solution de thrombine bovine, certains chercheurs ont ajouté du chlorure de calcium ou des antifibrinolytiques. Le chlorure de calcium est nécessaire à la polymérisation des monomères de fibrine, cependant, aucune perte d'efficacité clinique n'a été observée dans les colles qui n'ont pas été supplémentées en chlorure de calcium.

Les antifibrinolytiques utilisés sont l'aprotinine et l'acide aminocaproïque. Leur adjonction a pour objectif de diminuer le taux de fibrine lysée mais tout comme pour le chlorure de calcium, l'intérêt de leur adjonction dans les colles de fibrine n'a pas été prouvé.

Ces solutions sont donc disponibles commercialement ce qui permet d'avoir à disposition des produits dont la qualité est définie précisément avec une concentration en thrombine comprise entre 500 et 1000 unités/mL.

Les solutions de fibrinogène et de thrombine sont disposées dans deux seringues différentes (12) et seront apposées sur le site chirurgical simultanément et en quantité équivalente ; la thrombine permettra alors la conversion du fibrinogène en fibrine grâce à une cascade enzymatique. Les colles de fibrine imitent les dernières étapes de la cascade de coagulation physiologique ce qui leur permet de coaguler en 5 à 15 secondes.

Le risque principal lié à leur utilisation concerne la transmission de maladies sérologiques lors de l'utilisation d'échantillons de fibrinogène allogéniques. L'utilisation des colles de fibrine n'est d'ailleurs pas approuvée par la FDA aux USA à cause du risque de transmission des hépatites et du VIH. En France, les colles de fibrine font partie des Médicaments Dérivés du Sang (MDS) ; les MDS doivent répondre à des critères de pharmacovigilance spécifique imposant la démonstration de la sécurité virale de ces produits.

## 2) Le PRP

D'après la classification de Ehrenfest et al (13), il existe 4 catégories de concentrés plaquettaires autologues. Elles sont définies par leur contenu cellulaire, l'architecture de la fibrine et leur mode de production. On distingue :

- Le Pure Platelet-Rich Plasma (P-PRP) ou leucocyte-poor PRP : ce sont des produits ne contenant pas de leucocytes et possédant un réseau de fibrine de faible densité
- Le Leucocyte-PRP (L-PRP) : il s'agit de produits contenant des leucocytes et un réseau de fibrine de faible densité. Cette famille de PRP a longtemps été la plus utilisée, de nombreux protocoles automatisés ont été développés afin de diminuer la manipulation des échantillons sanguins
- Le Pure Platelet-Rich Fibrin (P-PRF) ou leucocyte-poor PRF : ce sont les échantillons présentant un réseau de fibrine dense mais peu de leucocytes
- Le Leucocyte PRF (L-PRF) : c'est une nouvelle génération de concentré plaquettaire, ils contiennent des leucocytes et un réseau dense de fibrine

Le PRP est donc un dérivé plaquettaire autologue, il est produit directement à partir d'un échantillon de sang du patient au moment de l'intervention ; le P-PRP est épuré des globules blancs contrairement au L-PRP.

Le protocole de préparation du PRP est basé sur la centrifugation différentielle : la force d'accélération est ajustée pour permettre la sédimentation sélective de certains constituants du sang. On distingue deux types de protocole de préparation du PRP : la « méthode PRP » et la « méthode buffy-coat ».

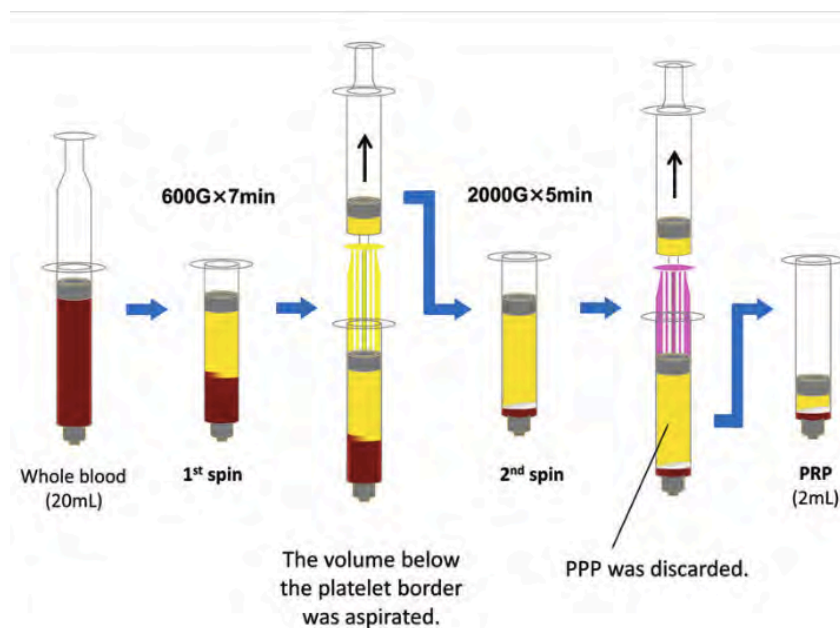


Fig. 4 : schéma représentant la préparation de PRP par « la méthode dite PRP » en deux étapes de centrifugation distinctes

Protocole pour la méthode dite PRP :

Première centrifugation : réalisée à accélération constante dans un tube contenant des anticoagulants pour séparer les globules rouges du reste du volume sanguin. Obtention de 3 couches distinctes :

- Couche supérieure : couche plaquettaire contient plaquettes et quelques cellules blanches
- Couche intermédiaire : couche leucocytaire plus fine et riche en cellules blanches
- Couche inférieure : culot globulaire

Deuxième centrifugation : les couches récupérées pour la 2<sup>ème</sup> centrifugation dépendent du type de PRP préparé :

- Préparation de P-PRP : couche supérieure + partie supérieure de la couche leucocytaire
- Préparation de L-PRP : couche supérieure + couche intermédiaire + partie superficielle du culot globulaire

Après centrifugation : les 2/3 supérieurs correspondent au PPP et sont éliminés. Le PRP correspond donc au 1/3 inférieur du tube.

Protocole pour la méthode dite buffy-coat :

Centrifugation unique après prélèvement de l'échantillon sanguin dans un tube contenant des anticoagulants.

Le PRP correspond à la couche intermédiaire. Elle est très fine et la difficulté de ce protocole réside donc dans sa collecte, en évitant de récolter les globules rouges du

Des études ont permis de comparer les produits obtenus avec ces deux méthodes, la méthode dite PRP permet un meilleur rendement. Le volume de l'échantillon de sang, la vitesse et le temps de centrifugation ainsi que la température sont des facteurs déterminants dans la qualité du produit obtenu.

## II. Le PRF

### 1) Généralités

Le PRF ou Platelet Rich Fibrin est une nouvelle génération de concentré plaquettaire développée en 2001 par le Pr CHOUKROUN et son équipe dans le but d'obtenir un biomatériau autologue avec des caractéristiques proches des autres dérivés plaquettaires tout en limitant les manipulations biochimiques du sang. On parle également de L-PRF pour Leucocyte-Platelet Rich Fibrin.

La production d'une membrane de PRF ne nécessite pas d'adjonction ni d'anticoagulant, ni de thrombine bovine ; il s'agit simplement d'un échantillon de sang centrifugé. Ce procédé permet d'éviter toutes les restrictions légales concernant la réimplantation de produits dérivés du sang contrairement aux colles de fibrine et au PRP qui sont considérés comme des Médicaments Dérivés du Sang (MDS). L'absence de manipulation majeure de l'échantillon prélevé permet de limiter le risque de contamination croisée (4).

#### Protocole d'obtention du L-PRF :

- Prélèvement sanguin dans un tube de 10 mL sans anticoagulant
- Centrifugation du prélèvement pendant 12 min à 2800 rpm (400G)
- Obtention de la membrane de L-PRF

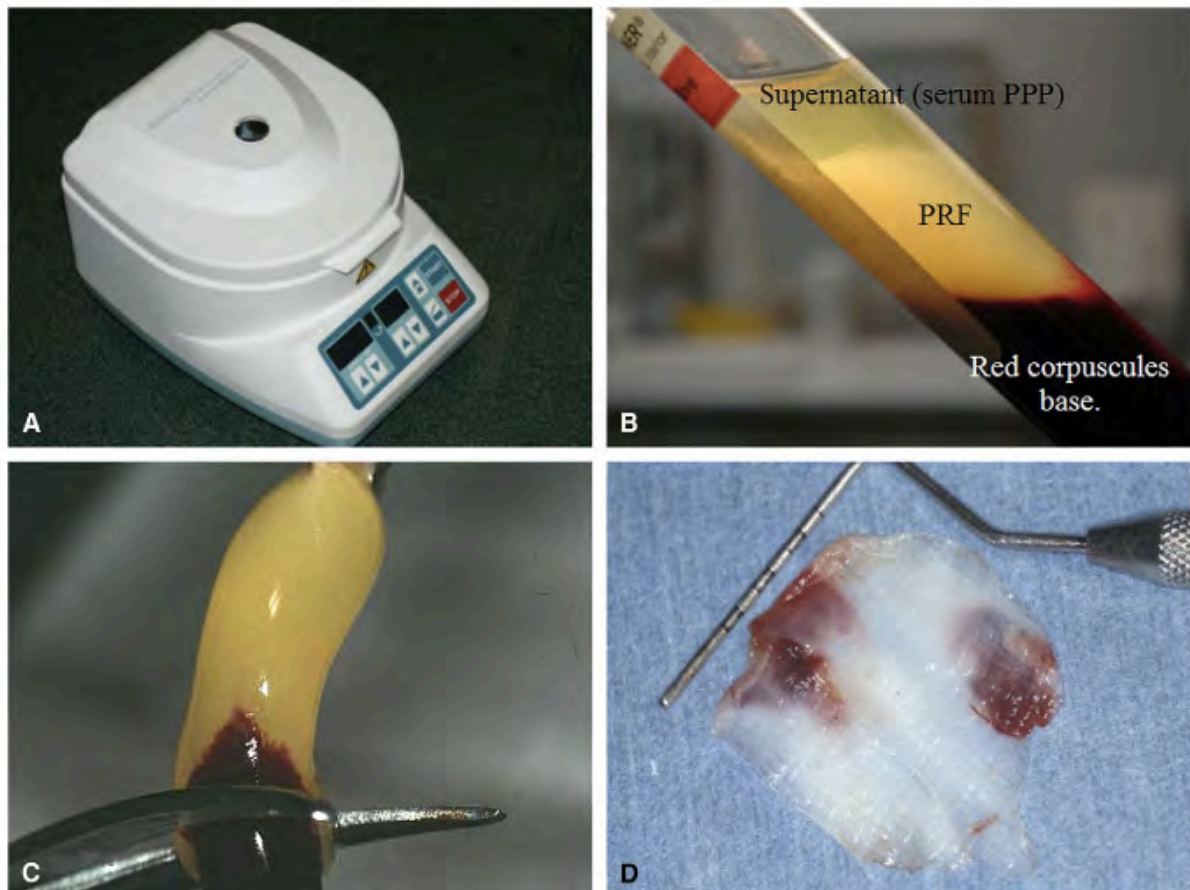
La réussite de ce protocole dépend donc de trois facteurs : la vitesse et la durée de la centrifugation, mais également du délai entre le prélèvement de l'échantillon et le début de la centrifugation. En effet, du fait de l'absence d'anticoagulant dans le tube de prélèvement, les plaquettes sont activées dès leur contact avec les parois de ce tube.

Les qualités de la membrane de PRF sont notamment liées à sa résistance ; si le temps entre le prélèvement et le début de la centrifugation est trop long, la membrane obtenue sera de mauvaise qualité car la fibrine sera diffuse dans l'ensemble du tube. Lorsque la centrifugation débute après plus de 90 secondes, le volume de PRF obtenu est réduit de 17% ; puis de 23% après 120 secondes (14).

Une fois la centrifugation effectuée, on obtient 3 éléments distincts dans le tube :

- Le surnageant ou plasma pauvre en plaquettes (PPP)
- Le caillot de fibrine (PRF)
- Le culot globulaire

La fibrine est la forme activée du fibrinogène qui est une molécule plasmatique circulante soluble, c'est sa polymérisation qui permet la formation de la membrane. Après la centrifugation, la membrane est chargée en sérum, il faut donc la laisser une dizaine de minutes dans une coupelle métallique stérile pour que le sérum s'en échappe et qu'elle soit plus facilement maniable, ou la presser entre deux compresses stériles (4).

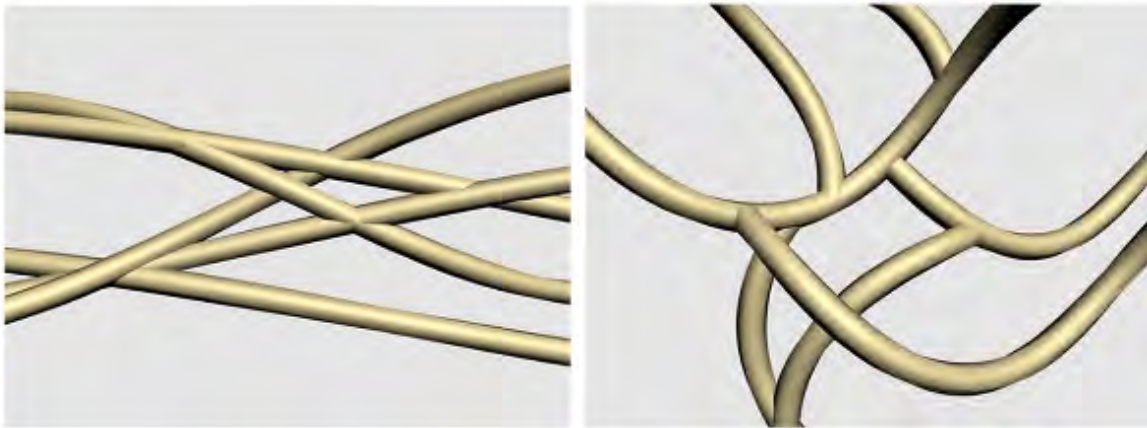


*Fig. 5 : (A) Centrifugeuse PC-O2 (B) Tube après centrifugation dans lequel on peut distinguer le PPP, le PRF et le culot globulaire, (C) PRF (D) membrane de PRF obtenue après élimination du sérum.*

La différence majeure entre le L-PRF et les anciennes générations de concentrés plaquettaires est donc l'absence de thrombine bovine et/ou de chlorure de calcium qui étaient nécessaires à leur gélification. Le mode de polymérisation de la fibrine influence grandement les caractéristiques physiques et biologiques de la membrane obtenue : la colle de fibrine et le PRP nécessitent de grandes quantités de thrombine, la réaction de polymérisation est donc quasi-immédiate contrairement au PRF qui a une polymérisation plus lente, plus proche de la polymérisation physiologique.



Cette différence est déterminante dans l'organisation tridimensionnelle de la matrice de fibrine. Les fibres de cette dernière peuvent s'assembler lors de la coagulation selon deux architectures biochimiques différentes : les jonctions bilatérales condensées ou les jonctions équilatérales connectées. Les premières se forment en présence de forts taux de thrombine, et permettent l'épaississement des fibres de fibrine ce qui favorise la formation d'un réseau rigide et résistant. En présence de faibles taux de thrombine ou de taux physiologiques, les jonctions équilatérales seront favorisées ; on obtient alors un réseau de fibres fin et flexible favorisant la rétention de molécules solubles et la migration cellulaire. Ainsi les membranes de PRF obtenues sont très fines, très flexibles ce qui facilite leur utilisation (15).



*Fig. 6 : comparaison entre les liaisons bilatérales (à gauche) et les liaisons équilatérales (à droite)*

## 2) [Cytokines et PRF](#)

L'activation plaquettaire est indispensable à l'hémostase, elle va entraîner l'agrégation des plaquettes activées sur le site lésé et leur interaction avec les différentes cascades de coagulation. L'activation plaquettaire entraîne également une dégranulation et donc la libération de cytokines plaquettaires dans le milieu extracellulaire ; elles sont ainsi capables de stimuler la migration et la prolifération cellulaire (15).

Parmi les cytokines plaquettaires présentes dans le PRF, on retrouve :

- Le TGF $\beta$ -1 (Transforming Growth Agent  $\beta$ -1) : c'est l'isoforme le plus répandu des TGF $\beta$  présent dans les granules  $\alpha$ , il permet la synthèse massive de molécules de la matrice cellulaire comme le collagène I et la fibronectine par les ostéoblastes et les fibroblastes.  
C'est également un régulateur de l'inflammation grâce à son rôle dans la cicatrisation fibreuse.
- Les PDGFs (Platelet Derived Growth Factors) : ils favorisent la stimulation des cellules mésenchymateuses grâce à leur rôle dans la migration, la prolifération et la survie de ces cellules. Ce sont des cytokines importantes dans la régulation de la cicatrisation car elles peuvent aussi entraîner une inhibition du développement des cellules mésenchymateuses.
- Les IGFs (Insulin Like Growth Factors) : les IGF-I et IGF-II sont des régulateurs positifs de la prolifération et de la différenciation de la plupart des types cellulaires. Ce sont aussi les principales molécules de régulation de l'apoptose, elles induisent des signaux de survie cellulaire pour protéger les cellules des signaux de la mort cellulaire programmée. Ce sont donc des cytokines impliquées dans la survie des cellules tumorales. Les IGFs ne sont pas uniquement contenues dans les granules plaquettaires, on les trouve également de façon importante dans la circulation sanguine.

Les 3 types de cytokines majoritaires dans le PRF jouent un rôle fondamental dans l'initiation de la cicatrisation grâce à leur capacité à stimuler la migration et la prolifération cellulaire, et à induire le remodelage de la matrice de fibrine tout en sécrétant une matrice cicatricielle de collagène.

Dans le PRF, les cytokines plaquettaires sont piégées au sein même des polymères de fibrine grâce à la polymérisation progressive ayant lieu lors de la centrifugation et permettant l'obtention d'un réseau avec une organisation tridimensionnelle particulièrement homogène. L'incorporation des cytokines dans la matrice permet d'augmenter leur durée de vie, elles seront ainsi relarguées progressivement lors du remodelage de la matrice de fibrine et pourront alors agir sur les différents types cellulaires présents sur le site.

À la suite de la centrifugation, les plaquettes sont accumulées dans la partie inférieure du PRF, à la jonction avec le culot globulaire. On peut noter qu'elles se lient avec des glycosaminoglycanes dont l'héparine et l'acide hyaluronique, qui ont une forte affinité avec certains peptides circulants dont les cytokines plaquettaires. Les glycosaminoglycanes favorisent également la migration cellulaire et la cicatrisation.

On peut ainsi distinguer 3 zones au sein même du PRF :

- Le thrombus rouge : situé dans la partie basse du tube, à la jonction avec le culot globulaire. Il contient des globules rouges et des plaquettes liées à la matrice de fibrine.
- Le caillot de fibrine
- Le « buffy coat » (ou couche leucocytaire) : ce sont des lignes blanches situées au sein du caillot de fibrine correspondant à une accumulation de plaquettes coincées dans la matrice de fibrine



Fig. 7 : schéma représentant les constituants de la membrane de L-PRF

### 3) Effets du PRF sur les cellules sécrétrices

La dégranulation des plaquettes qui a lieu lors de leur activation entraîne la libération de facteurs de croissance pouvant agir sur :

- La prolifération cellulaire (PDGF)
- Le remodelage de la matrice de fibrine (TGF $\beta$ )
- La protection des cellules cicatrisantes (rôle anti-apoptotique de l'IGF)

Cependant, il a été montré dans les études concernant le PRP qu'un excès de ces cytokines peut compromettre la stimulation cellulaire et inhiber la prolifération (15).

Ehrenfest et son équipe (16) précisent les effets d'une membrane de PRF sur les cellules sécrétrices en montrant un double comportement des ostéoblastes mis en culture avec du PRF. On retrouve dans le milieu de culture deux voies cellulaires distinctes :

- Une voie de prolifération cellulaire grâce à l'action des facteurs de croissance plaquettaires et qui concerne la majorité des ostéoblastes (16). Cela se traduit par une augmentation du ratio ADN/protéines.
- Une voie de différenciation des ostéoblastes qui serait stimulée par le contact des cellules avec la matrice de fibrine et par les leucocytes. Cela se manifeste par l'augmentation de l'activité phosphatase alcaline dans l'échantillon et par l'apparition de nodules minéralisés.

De plus, l'effet du PRF sur les ostéoblastes semble dose-dépendant. En effet, lorsque deux membranes de PRF sont placées dans le milieu de culture, leur prolifération est augmentée mais la dose de cytokines ne doit pas excéder 2,5 fois le dosage sanguin pour ne pas provoquer une inhibition de celle-ci.

L'effet du PRF a aussi été étudié sur les fibroblastes gingivaux, les prékératinocytes et les préadipocytes ; ils présentent un comportement similaire puisqu'on remarque une augmentation de leur prolifération qui n'est cependant pas dose-dépendante (16).

Cette étude prouve donc l'absence de caractère cytotoxique du PRF sur ces quatre types cellulaires et semble même améliorer la respiration mitochondriale puisqu'on note une différence significative au test MTT, qui forme un précipité dans les mitochondries, entre le groupe contrôle et le groupe test pour les prékératinocytes et les pré-adipocytes.

Contrairement au PRP, le PRF ne montre pas d'inhibition de la prolifération cellulaire même lorsque deux membranes de PRF sont placées dans un même milieu de culture. Cette différence peut être due au mode de relargage des cytokines qui est plus lent qu'avec une membrane de PRP. Une autre hypothèse postule que la trop grande concentration de plaquettes dans le PRP induirait une modification du pH incompatible avec la prolifération cellulaire (17).

#### 4) Les différents types de PRF

##### a) *Le A-PRF ou Advanced Platelet Rich Fibrin*

Le PRF est un concentré sanguin dont les propriétés sont centrées sur les plaquettes sanguines et les éléments qu'elles sont capables de libérer. Depuis 2010, les rôles de chaque type de lignée de cellules blanches ont été définis. Ainsi, les propriétés des concentrés sanguins sont modifiées en favorisant l'intégration de certains types cellulaires dans le produit pour mieux répondre aux applications demandées.

##### a.1) *Mode de production du A-PRF*

Le A-PRF étant un type de PRF, il est produit par centrifugation sans adjonction d'anticoagulant ; seuls le temps et la vitesse de centrifugation sont modifiés par rapport au protocole de production du L-PRF.

La réduction de la vitesse de centrifugation à 1500 tours/min (contre 3000 tours/min pour le L-PRF) favorise l'intégration des cellules de manière homogène dans le caillot de fibrine. Cette modification concerne notamment les monocytes. Les études histologiques ont montré l'absence de monocytes dans la membrane de L-PRF, ils restent concentrés dans la partie basse du caillot au contact du culot globulaire. Ce phénomène est dû à la vitesse de la centrifugation importante qui pousse les grosses cellules comme les monocytes et les plaquettes dans le fond du tube. Le temps de centrifugation est lui augmenté de 4 min (14 min pour le A-PRF contre 10 min pour le L-PRF) pour laisser le temps aux monocytes d'être activés en macrophages (18).

##### a.2) *Intérêt des monocytes dans les concentrés plaquettaires*

On distingue deux grandes familles de leucocytes : les granulocytes et les agranulocytes. Les premiers sont subdivisés en granulocytes basophiles, éosinophiles et neutrophiles ; ils sont impliqués dans la défense de l'organisme contre les éléments extérieurs comme les bactéries, les champignons et les parasites. Les agranulocytes regroupent les lymphocytes, indispensables à la réaction immunitaire, et les monocytes, qui participent à la présentation des antigènes aux lymphocytes. Une fois activés, les monocytes sont transformés en macrophages, et jouent alors un rôle prépondérant dans la réponse inflammatoire indispensable à la mise en place des cascades de cicatrisation. L'impact des cellules blanches va devenir prépondérant dans le A-PRF, notamment celui des monocytes qui sont impliqués dans la néoangiogenèse et dans la croissance osseuse.

Les nombreux rôles des monocytes sont notamment modulés par les métallo-protéases et les Bone Morphogenic Proteins (19) :

<u>Molécule</u>	<u>Famille</u>	<u>Effets</u>
<b>Métallo-protéases (MMP)</b>	Peptidases	Stimulation de la néo-angiogenèse
<b>Bone Morphogenic Proteins (BMP)</b>	superfamille des TGF $\beta$	Facteurs de croissance multifactoriels : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Croissance osseuse postnatale</li> <li>- Développement prénatal : cœur, système neurologique et cartilage</li> </ul>

*Tableau récapitulatif des effets des BPM et des MMP*

Les monocytes portent des récepteurs aux BMP (Rocher) et sont également impliqués dans leur production (PIRRACO) ; ils interviennent aussi dans la différenciation des cellules mésenchymateuses en ostéoblastes fonctionnels (VICKY).

### *a.3) Analyse in-vitro du A-PRF*

Des études in-vitro ont été menées pour analyser le contenu en cytokines de ce nouveau concentré plaquettaire : on retrouve les mêmes cytokines que dans un PRF classique mais avec des concentrations différentes. La quantité de VEGF est statistiquement supérieure dans le A-PRF par rapport au PRF. On retrouve également des BMP-2 et des BMP-7 dans le A-PRF, 50% des BMP du A-PRF sont retrouvés dans l'exsudat. Le caillot de fibrine est également différent : dans le A-PRF, il est plus lâche que dans un PRF classique, avec des espaces inter-fibreux plus importants.

La différence majeure entre les deux est la répartition des granulocytes neutrophiles, leur intégration dans le A-PRF étant plus profonde que dans le PRF. Ces cellules inflammatoires précoces possèdent une activité immunitaire grâce à leurs propriétés phagocytaires mais elles possèdent aussi des capacités de régénération tissulaire.

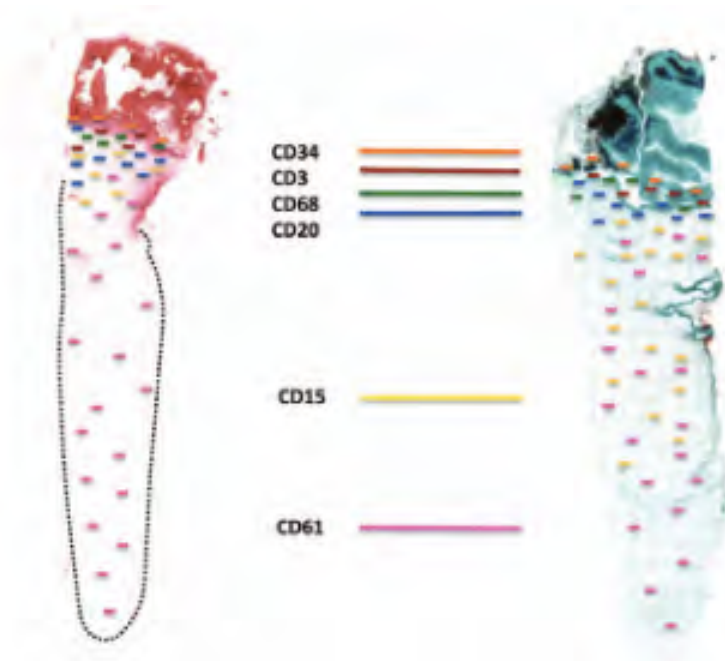


Fig 8 : comparaison de la répartition des cytokines dans le L-PRF et dans le A-PRF

Marqueur	Localisation L-PRF	Localisation A-PRF
CD 15 (granulocytes neutrophiles)	Zone de jonction avec le culot globulaire	2/3 supérieurs du caillot de fibrine

#### a.4) Effets in-vivo du A-PRF

La composition de ces deux produits étant différente, on peut s'attendre à des aptitudes différentes. Lors de la mise en place d'une membrane exposée de L-PRF dans une alvéole, on va pouvoir observer la formation d'une couche épithéliale en surface puis à son épithélialisation progressive. Dans le cas du A-PRF, l'épithélium se forme directement dans la totalité de la membrane, ainsi, la formation de gencive avec un A-PRF est précoce par rapport à celle obtenue avec un PRF. Lors des études du A-PRF, il a été montré une absence de résorption de la crête osseuse malgré l'absence de paroi osseuse vestibulaire (20).

La force et le temps de centrifugation de l'échantillon permettent donc de modifier la répartition des éléments sanguin au sein de la matrice de fibrine, permettant ainsi d'adapter le type de matrice en fonction de l'application clinique désirée.

### *b) Le T-PRF*

O'Connell, en réponse à Dohan et al., 2006, avertit ses confrères des dangers liés à l'utilisation du PRF en raison de son mode de production. Selon lui, des problèmes de sécurité existent du fait de l'utilisation de tubes de prélèvement en plastique vitrifié car leurs parois sont recouvertes de particules de silice. Le sang prélevé interagit donc avec la silice, dont la majorité est suffisamment dense pour sédimenter avec les globules rouges, elle se retrouve donc dans le fond du tube, au niveau du culot globulaire. Cependant, il reste des particules de silice trop fines qui vont se retrouver en solution colloïdale dans le buffy coat, dans le réseau de fibrine et dans la couche de plasma pauvre en plaquettes (21). Ces particules contaminent le produit thérapeutique obtenu et peuvent être irritantes pour le patient (22).

#### *b.1) Mode de production du T-PRF*

À la suite de ces inquiétudes et malgré l'absence de consensus scientifique, certains chercheurs ont proposé de produire du PRF dans des tubes en titane dans le but d'augmenter la biocompatibilité du matériau obtenu : le T-PRF. Le titane est un matériau très utilisé dans le domaine médical car il ne présente pas d'effets secondaires à court et à long terme. Une autre hypothèse est que l'utilisation de tubes en titane faciliterait l'activation plaquettaire par rapport aux tubes en verre car le titane est plus hémocompatible grâce à la présence de  $TiO_2$  à sa surface. Ce sont des tubes en titane de grade IV qui sont utilisés dans la préparation du T-PRF.

Tout comme le L-PRF, le T-PRF est donc un dérivé plaquettaire produit sans adjonction de thrombine bovine ou d'anticoagulant, la réaction d'activation plaquettaire et d'agrégation est donc régulée par la vitesse et le temps de centrifugation. La cascade de coagulation est initiée dès le contact entre le sang et les parois du tube en titane, il est donc indispensable de procéder à la centrifugation le plus rapidement possible.

Le protocole de production du T-PRF est similaire à celle du L-PRF : 10 mL de sang sont prélevés dans un tube en titane puis sont centrifugés à 3500 rpm pendant 15 min (23).

L'inconvénient majeur du T-PRF est lié au coût des tubes en titane.



### *b.2) Analyse histologique du T-PRF*

Le T-PRF possède un réseau de fibrine plus dense que le L-PRF, différence possiblement liée à l'augmentation du temps de centrifugation nécessaire à la maturation du caillot de fibrine dans le T-PRF. On observe aussi un plus grand nombre de cellules piégées dans ce réseau. Les études histologiques montrent une augmentation statistiquement significative de la coloration dans le cytoplasme des plaquettes du T-PRF par rapport au L-PRF, synonyme d'une meilleure activation plaquettaire dans le T-PRF ; les plaquettes y sont également présentes en plus grand nombre (22).

### *b.3) Effets in-vivo du T-PRF*

Tunali et al., en 2014, décrit les caractéristiques structurelles du T-PRF et les compare au L-PRF (24).

Dans leur étude, ils utilisent des lapins pour produire une membrane de T-PRF, le temps et la vitesse de centrifugation ont dû être modifiés par rapport au sang humain pour obtenir une membrane mature (3500 rpm pendant 15 min). Cette membrane est ensuite implantée sous un lambeau mucopériosté dans la partie antérieure de la mandibule pour observer son comportement :

- Au 3<sup>ème</sup> jour post-op : présence de cellules inflammatoires sur le site d'implantation du T-PRF
- Au 5<sup>ème</sup> jour post-op : la moitié de la membrane de T-PRF a déjà été en partie résorbée, il y a toujours des cellules inflammatoires sur le site
- Au 10<sup>ème</sup> jour post-op : il ne reste que des vestiges de la membrane, on remarque la présence de tissu conjonctif néo-formé et la diminution de la quantité de cellules inflammatoires sur le site
- Au 15<sup>ème</sup> jour post-op : formation d'un cal osseux
- Au 30<sup>ème</sup> jour post-op : accumulation de tissu osseux et de calcium dans le cal osseux

Utilisée seule, la membrane de T-PRF a donc permis la formation de tissu conjonctif et de tissu osseux chez le lapin. La résorption de la membrane débute rapidement mais le maintien de vestige de T-PRF jusqu'au 30<sup>ème</sup> jour post-opératoire est suffisant pour initier la formation d'un tissu osseux car elle débute dès le 15<sup>ème</sup> jour.

### *c) Le i-PRF*

#### *c.1) Mode de production du i-PRF*

Tout comme les autres dérivés du L-PRF, le i-PRF est produit sans adjonction d'anticoagulant mais sa préparation repose sur le « low-speed concept » développé par Ghaanati lors du développement du A-PRF. L'hypothèse de l'équipe de recherche est qu'en réduisant la force de centrifugation lors de la préparation des dérivés plaquettaires, la quantité de cellules et notamment de leucocytes présents dans la couche supérieure du tube va augmenter ; c'est cette couche qui sera ensuite collectée et qui correspond au i-PRF. La particularité de ce type de dérivé est qu'il reste sous forme liquide.

Pour produire du i-PRF, le tube de sang est centrifugé à 700 tours/min (400g) pendant 3 min à température ambiante dans des tubes en plastique ; ils sont préférés aux tubes en verre car leurs propriétés hydrophobes sont plus importantes (25). Contrairement aux types de PRF précédemment développés, la fibrine ne se polymérise pas lors de la centrifugation donc aucun réseau ne se forme : le i-PRF est donc très différent des 3 autres types présentés précédemment car le fibrinogène reste sous forme liquide. Il correspond à la couche liquide supérieure obtenue après la centrifugation, elle est collectée à l'aide d'une seringue et d'une aiguille de 18 G; la manipulation du tube doit être très précautionneuse afin de conserver des phases distinctes, ces phases n'étant pas aussi bien définies que dans le cas des PRF solides (26). Il peut ainsi être injecté directement sur le site chirurgical ou combiné à divers biomatériaux afin de faciliter leur agglomération ou leur enrobage et donc leur manipulation ; cette application peut être intéressante dans les cas de réhabilitation et de greffes sur de larges sites.

Une fois l'étape de centrifugation effectuée, il doit être rapidement utilisé puisqu'il reste sous forme liquide uniquement pendant 15 min ; le fibrinogène va ensuite subir une lente conversion en fibrine pour former un caillot riche en facteurs de croissance sur le site opératoire ; c'est cette caractéristique qui permet l'agglomération des biomatériaux. Les composants du i-PRF seront relargués pendant 10 à 14 jours permettant d'augmenter le potentiel angiogénique du greffon. Dans le i-PRF, la distribution des éléments est homogène. Il favorise donc la cicatrisation grâce à la libération de facteurs de croissance mais il présente également des propriétés mécaniques grâce à la formation d'un réseau de fibrine.

### *c.2) Caractéristiques histologiques du i-PRF*

Le i-PRF contient une concentration plus importante en plaquettes et en leucocytes que le sang total, mais la concentration en neutrophiles est moins importante (25). Les échantillons de sang montrent une hémolyse plus rapide que les échantillons de i-PRF ; ils conservent un réseau de fibrine entouré de leucocytes, principalement des lymphocytes, après 7 jours contrairement au sang total. De plus, les fibres ont un diamètre plus important (entre 20 et 200 nm, avec une moyenne de 90 nm).

L'adjonction de i-PRF limite la formation du biofilm bactérien du fait de ses compétences antimicrobiennes. L'activité antibactérienne contre *l'actinomyces naeslundii* est augmentée dans les groupes où du i-PRF est ajouté. Il montre une meilleure activité antibactérienne contre les pathogènes parodontaux en comparaison avec le PRP et le L-PRF chez les patients présentant une maladie parodontale généralisée ; tout comme contre les pathogènes cariogènes dans la population générale.

A partir d'une centrifugation identique, deux types distincts d'i-PRF peuvent être produits (27) :

- Le i-PRF jaune : il est collecté à distance de la jonction avec le culot globulaire (1 à 2mm), il contient plus de fibrinogène.
- Le i-PRF rouge : il est collecté à l'interface avec le culot globulaire, il est plus riche en cellules et en PDGF.

Le temps et la durée de centrifugation ne varient pas, seule la zone collectée dans le tube diffère. La couche intermédiaire n'est pas aussi bien visible que pour les PRF plus traditionnels, si le i-PRF est collecté à l'interface entre la couche supérieure jaune et le culot globulaire, la zone leucocytaire sera collectée. Cette couche est plus riche en plaquettes et en cellules sanguines que la couche supérieure, permettant une libération d'une plus grande quantité de facteurs de croissance mais elle contient moins de fibrine.

### *c.3) Caractéristiques in-vitro du i-PRF*

In vitro, le i-PRF rouge permet une prolifération des ostéoblastes plus importante, il est aussi un meilleur support pour la migration cellulaire grâce à la plus grande quantité de facteurs de croissance libérés. Le i-PRF jaune montre une différenciation ostéogénique plus importante, l'activité ALP est plus importante et il y a plus de nodules minéralisés dans le

milieu de culture, il assure également la formation d'un réseau de fibrine plus important et plus résistant. Cette différence peut notamment s'expliquer par la concentration en PDGF dans l'échantillon ; en effet, le récepteur au PDGF est fortement impliqué dans la régulation de la prolifération et de la migration cellulaire mais il intervient très peu dans la différenciation ostéogénique. Le i-PRF rouge favorise la régénération osseuse malgré sa plus faible implication dans la différenciation ostéogénique car il assure le recrutement de cellules souches mésenchymateuses sur le site de greffe osseuse.

#### *c.4) Caractéristiques in-vivo du i-PRF*

Les différentes fractions du i-PRF ont donc des effets biologiques différents : leurs impacts sur la régénération osseuse sont différents, le i-PRF rouge contient une plus grande quantité de molécules de signalisation impliquées dans la mobilité, la croissance et la différenciation des cellules souches mésenchymateuses.

Le i-PRF rouge mobilise les cellules souches associées à la cicatrisation et favorise la prolifération de ces cellules, il est donc bénéfique pour la cicatrisation précoce des plaies et la régénération osseuse. De plus, il ne va pas entraver la régénération osseuse en induisant une formation osseuse prématurée ou en dehors de la zone souhaitée. L'association du i-PRF rouge avec un substitut osseux semble être un meilleur support pour la régénération osseuse que le i-PRF jaune malgré ses capacités de différenciation ostéogénique.

	<b>i-PRF rouge</b>	<b>i-PRF jaune</b>
<b>Zone de collecte</b>	A la jonction avec le culot globulaire	A distance de la jonction avec le culot globulaire (1 à 2mm)
<b>Composition</b>	Riche en plaquettes, en cellules et en PDGF	Riche en fibrinogène
<b>Effets in vitro</b>	Prolifération plus importante des ostéoblastes Meilleur support pour la migration cellulaire	Différenciation ostéogénique et activité ALP plus importantes Formation de plus de nodules minéralisés
<b>Effets in vivo</b>	Mobilisation et prolifération des cellules souches Favorise la cicatrisation précoce des plaies et la régénération osseuse	Peut induire une formation osseuse prématurée ou en dehors du site

*Tableau récapitulatif des caractéristiques du i-PRF rouge et du i-PRF jaune*

#### *d) Le c-PRF*

Récemment, plusieurs études ont démontré qu'une faible quantité de plaquettes et de leucocytes sont concentrés dans le i-PRF malgré la modification du protocole de production ; le rendement du i-PRF est d'environ 35% même si l'activité cellulaire est meilleure qu'avec le PRP (5). Le manque d'efficacité serait lié à l'utilisation de rotor de centrifugation à angle fixe et une faible force g, des protocoles alternatifs ont donc été proposés afin d'augmenter les performances du matériau obtenu tout en gardant un biomatériau sous forme liquide : il a été proposé de modifier le temps de centrifugation et la vitesse de rotation, et d'utiliser des rotors de centrifugation horizontaux. Ainsi, le C-PRF (pour Concentrated-PRF) a été développé : le temps de centrifugation et la vitesse de centrifugation, pour augmenter la force g, sont augmentés et un rotor de centrifugation horizontal est utilisé à la place d'un rotor à angle fixe. L'hypothèse soutenant le développement du C-PRF est qu'en augmentant la concentration en plaquettes et en leucocytes du concentré, la quantité de facteurs de croissance libérés serait plus importante et donc l'activité cellulaire sur le site chirurgical serait plus intéressante.

#### *d.1) Mode de production du C-PRF*

Le prélèvement sanguin se fait toujours dans un tube en plastique sans adjonction d'anticoagulant, puis il est centrifugé pendant 8 min (contre 3 min pour le i-PRF) à 2700 rpm (soit environ 3000g). La centrifugation optimale dure 8 min ; si elle est plus courte, les plaquettes ne sont pas suffisamment concentrées et une centrifugation plus longue n'apporte pas de bénéfice supplémentaire. L'utilisation d'un rotor horizontal permet de multiplier par 4 la concentration en plaquettes et en leucocytes dans l'échantillon final par rapport à un rotor à angle fixe. A la suite de la centrifugation, le C-PRF est minutieusement collecté entre la couche de plasma acellulaire et le corpuscule rouge à l'aide d'une seringue et d'une aiguille 18 à 21 Gauge. Le volume prélevé est environ de 1 mL, il est donc plus important que le volume de i-PRF produite (0,2 à 0,3 mL). Le produit obtenu est sous forme liquide, il est donc injectable comme le i-PRF.

#### *d.2) Analyse histologique du C-PRF*

Les résultats montrent que le rendement en plaquettes est de 99% et plus de 80% pour les leucocytes. La libération des facteurs de croissance dans le C-PRF est nettement augmentée pendant 10 jours par rapport à celle obtenue dans le i-PRF. Le C-PRF a également induit une migration et une prolifération cellulaire des fibroblastes gingivaux 4 fois supérieure, et a stimulé une plus forte l'expression génique des facteurs de croissance régénératifs et de la synthèse du collagène.

<b>Biomatériau</b>	<b>Temps de centrifugation (min)</b>	<b>Vitesse de rotation (rpm)</b>	<b>Type de tube</b>
<b>L-PRF (protocole Choukroun)</b>	12	2800	Verre
<b>A-PRF (protocole Ghaanati)</b>	14	1500	Verre
<b>T-PRF (protocole Tunali)</b>	15	3500	Titane de grade IV
<b>i-PRF</b>	3	700	Plastique recouvert de verre
<b>c-PRF</b>	8	2800	Plastique

*Tableau récapitulatif des différents protocoles de préparations des différents types de PRF*

## Partie 3 : Applications du PRF

Les dérivés plaquettaires sont utilisés depuis plusieurs décennies en chirurgie, et notamment en chirurgie orale, afin d'améliorer la cicatrisation. Dans un premier temps, seul le PRP a été employé mais du fait des difficultés liées à son mode de production et à son coût, son usage est progressivement remplacé au profit du L-PRF et de ses dérivés depuis le début des années 2000.

Concernant la chirurgie orale, leur utilisation a tout d'abord été envisagée en chirurgie implantaire puis elle s'est rapidement étendue aux étapes pré-implantaires, à la parodontologie mais aussi aux techniques conservatrices comme l'endodontie.

Le PRF est considéré par l'Afssaps comme une « activité de soin », au même titre que les activités transfusionnelles per-opératoires, car c'est une greffe autologue de fibrine, sa production est donc autorisée dans les cabinets dentaires depuis juillet 2006 et les articles 1242-1 et 1243-6 du Code de la Santé Publique. Le chirurgien-dentiste est autorisé à recourir à l'utilisation du PRF et donc à réaliser un prélèvement sanguin ou à une injection intraveineuse lorsqu'il est utilisé dans le cadre d'un soin touchant la sphère orale et le maxillaire grâce à l'article L.4127-1 du code de la Santé Publique. Le praticien doit cependant être formé au prélèvement sanguin, à la préparation extemporanée et à l'utilisation du PRF mais aussi à la protection des patients vis-à-vis du risque infectieux. Les dérivés plaquettaires autologues ne sont pas soumis aux mêmes normes que les autres thérapies et prélèvements cellulaires car ce sont des produits autologues sans conservation ni transformation selon l'ordonnance N° 2007-613 du 24 avril 2007.



## I. Applications en phase pré-implantaire

### 1) Utilisation du PRF lors des avulsions dentaires

#### a) *Prise en charge des patients sous traitement antithrombotique*

La rupture du ligament alvéolo-dentaire lors d'une extraction dentaire entraîne un saignement, le risque hémorragique associé est proportionnel à la complexité de l'intervention mais il est également augmenté si le patient est sous traitement antithrombotique (agent antiplaquettaire - AAP ou anticoagulant oral direct - AOD). Selon la Société Française de Chirurgie Orale (SFCO), les avulsions dentaires simples ou multiples dans un même quadrant sont considérées comme des interventions à faible risque hémorragique contrairement aux avulsions complexes concernant plusieurs quadrants qui sont considérées comme des chirurgies à risque hémorragique élevé ; la poursuite du traitement par antiagrégant plaquettaire, par médicament anti vitamine K ou par anticoagulant oral direct est recommandée dans ces deux situations afin de limiter le risque thromboembolique (28).

Il existe un examen prédictif uniquement pour les patients sous AVK : l'INR, qui doit être évalué au maximum 24 heures avant l'intervention ; elle pourra ainsi être reportée s'il est jugé instable ou supérieur à 4.

Afin de limiter le risque hémorragique, divers moyens hémostatiques peuvent être mis en place chez ces patients : l'hémostase chirurgicale compressive conventionnelle peut notamment être associée à l'utilisation d'acide tranexamique, qui est un antifibrinolytique, ou à la mise en place de sutures. L'utilisation de concentrés plaquettaires a été envisagée en complément des mesures préventives conventionnelles afin de limiter ce risque tout en évitant d'arrêter le traitement antithrombotique du patient (29).

Pour les patients sous antithrombotiques, le protocole de production du L-PRF doit être légèrement modifié : l'échantillon de sang est toujours prélevé dans un tube sans anticoagulant mais le temps de centrifugation est rallongé, il passe de 12 min à 18 min (30).

Les résultats obtenus avec l'application d'une membrane de PRF dans l'alvéole chez le patient sous traitement antithrombotique semblent être similaires à l'application d'une compresse imbibée d'acide tranexamique. L'activité antihémorragique du PRF peut être associée à la libération thrombospondine 1 (TSP-1) par le caillot pendant 7 jours ; ce facteur n'est pas un facteur de coagulation mais il permet de lier les cellules et la matrice

extracellulaire, ainsi, il favorise le maintien de l'intégrité de l'agrégation plaquettaire en protégeant le facteur Von Willebrand de la protéolyse. Cependant, les actions du PRF ne se limitent pas à la diminution du risque hémorragique ; il favorise également la cicatrisation des tissus durs et des tissus mous et est associé à une diminution des douleurs post-opératoires. L'accélération de la cicatrisation permet de diminuer le risque de saignement retardé qui est un problème majeur chez ces patients.

Les alvéolites suppurées sont moins nombreuses en présence de PRF grâce à son contenu immunitaire. Cependant, le recours à une membrane de PRF dans l'alvéole ne se substitue pas à une couverture antibiotique malgré ses propriétés antibactériennes, dans les cas à risque d'endocardite infectieuse, elle reste donc indispensable (30).

La mise en place d'une membrane de A-PRF ou de L-PRF dans l'alvéole après une extraction permet de diminuer le risque de saignement de manière statistiquement significative par rapport à une simple suture grâce à la meilleure stabilisation du caillot dans l'alvéole (29) ; il n'y a pas d'augmentation du risque de saignement chez les patients sous double traitement antiplaquettaire par rapport à ceux sous traitement simple. Mais le risque de saignement est accru si les patients présentent également une hypertension ou un diabète et un retard de cicatrisation est probable chez les patients qui sont également fumeurs ou diabétiques, l'attention doit donc être particulièrement importante chez eux.

#### *b) Utilisation du PRF chez les patients diabétiques*

L'utilisation du L-PRF peut également être envisagée chez les patients diabétiques non équilibrés. Le diabète est une pathologie chronique métabolique, le pancréas ne produisant pas suffisamment d'insuline, la régulation de la glycémie ne se fait plus correctement, aboutissant à une hyperglycémie chronique. Cette pathologie présente une prévalence importante, les cliniciens sont donc régulièrement amenés à soigner des patients qui en sont atteints. De plus, les patients diabétiques sont plus à risque de parodontopathies, les risques d'infections et de cicatrisation retardée à la suite d'une extraction dentaire sont également plus importants. Ces risques sont majorés si le diabète est peu ou pas contrôlé (31).

Le retard de cicatrisation des plaies chez les patients souffrant d'hyperglycémie peut être corrélé aux plus faibles taux de facteurs de croissance ; la diminution des niveaux d'expression des gènes de plusieurs types de TGF $\beta$  (1-3, RII et RIII) pourrait être liée à l'altération de la cicatrisation de la muqueuse buccale chez les souris diabétiques et la

diminution du VEGF à une altération de la cicatrisation osseuse. La résistance à la cicatrisation des plaies diabétiques est aussi liée à l'implication de la métalloprotéinase matricielle (MMP) dont certains isotopes présentent une plus forte activité chez les patients diabétiques. Le comblement de l'alvéole avec une membrane de L-PRF chez le patient diabétique favorise la cicatrisation, diminue la réaction inflammatoire et stabilise le caillot sanguin dans l'alvéole ; son utilisation favorise la cicatrisation gingivale et diminue le risque d'alvéolite.

La membrane de PRF est différente chez le patient diabétique : les plaquettes s'agrègent principalement sous forme irréversible chez ces patients contrairement aux patients sains qui présentent à 95% une agrégation irréversible. Le réseau dense de fibrine est également moins important chez les patients diabétiques.

### *c) Utilisation du PRF chez le patient fumeur*

Les risques associés au tabagisme sont principalement liés à la vasoconstriction induite par la nicotine (32). Les catécholamines libérées par la nicotine provoquent une diminution du flux sanguin et donc une ischémie de la plaie chirurgicale. Elles permettent également la libération de calones qui sont des hormones inhibant l'épithélialisation. La cicatrisation chez les fumeurs est perturbée du fait de l'altération de l'angiogenèse, de la ré-épithélialisation, de la prolifération des fibroblastes, de la synthèse du collagène et de l'ostéogenèse. Ces phénomènes sont à l'origine d'un risque accru d'alvéolite sèche, il passe de 10% chez le patient non-fumeur à 44% chez le patient fumeur (33).

L'ajout d'une membrane de PRF dans l'alvéole après l'extraction favorise la cicatrisation des tissus mous et réduit les signes d'inflammation (saignement et rougeur), la douleur post-opératoire est également diminuée. La membrane de PRF sert ainsi de support favorisant l'angiogenèse qui était défailante et les facteurs de croissance libérés améliorent la cicatrisation osseuse et épithéliale. La cicatrisation des tissus mous après l'extraction est plus rapide et on remarque un plus grand nombre d'interventions qui se déroulent sans incident, notamment moins de gonflement et d'infection.

Le tabagisme affecte la morphologie et la capacité d'activation des plaquettes, bien que statistiquement insignifiante, cette différence se traduit par une différence de résistance à la traction des membranes de L-PRF et une différence de libération des facteurs de croissance des membranes de A-PRF (34).

#### *d) Intérêt du PRF lors de l'extraction des 3<sup>ème</sup> molaires*

Les extractions de dents de sagesse sont des interventions fréquentes pour le chirurgien oral, elles sont souvent associées à de nombreuses complications post-opératoires ; l'œdème, le trismus et la douleur sont les plus fréquentes. Dans le but de limiter ces difficultés, le comblement de l'alvéole avec du PRF a été proposé grâce à ses propriétés d'angiogenèse et de cicatrisation.

Ainsi, chez les patients ayant reçu un comblement avec du A-PRF, les douleurs post-opératoires évaluées par une échelle visuelle analogique (EVA) sont réduites ; cette réduction est confirmée par la diminution de la prise d'analgésiques. Les autres complications post-opératoires sont également réduites : les trismus sont moins fréquents et moins importants, tout comme les œdèmes qui sont aussi moins durs, moins larges et moins fréquents. La mise en place de A-PRF va faciliter l'hémostase primaire, elle est accélérée (68min dans le groupe A-PRF contre 100 min dans le groupe contrôle) et la fréquence des hématomes post-opératoires est réduite.

Cependant, l'utilisation de A-PRF pour combler l'alvéole ne permet pas de réduire le risque d'alvéolite sèche et de fièvre associée.

Les bénéfices du A-PRF lors des extractions de troisième molaire sont donc importants, ils permettent de limiter les complications subies par le patient même lors d'interventions complexes ou longues (35).

#### 2) PRF et volume osseux

##### *a) Conséquences de l'avulsion sur le volume osseux*

Les avulsions dentaires sont suivies par une résorption osseuse et donc une perte de volume au cours de la cicatrisation ; on dit que l'os alvéolaire naît, vit et meurt avec la dent. Ce phénomène est visible en cas d'avulsion unitaire mais il est majoré dans le cas des extractions multiples et peut compliquer la prise en charge prothétique ultérieure. Cette atrophie est due à un remodelage du parodonte à la suite de l'avulsion, il ne concerne pas que le tissu osseux mais également les tissus mous du parodonte. La perte de tissu osseux peut être à l'origine d'un défaut fonctionnel mais également d'un défaut esthétique notamment dans le secteur antérieur.

D'après une étude de Fridus Van der Weijden, la perte osseuse est en moyenne de (36) :

- 3,87mm en largeur
- 1,67 à 2,03mm en hauteur.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ces chiffres, en effet, on observe à la fois une cicatrisation incomplète de l'alvéole dentaire qui ne sera donc pas entièrement comblée par le tissu osseux et une résorption des crêtes osseuses qui seront ainsi relocalisées plus en lingual ou en palatin selon leur localisation. Ces phénomènes seront également influencés par la présence d'une maladie parodontale ou d'une lésion endodontique, mais aussi par la qualité de l'intervention et son caractère atraumatique.

Un volume osseux conséquent est indispensable à une réhabilitation implantaire correcte mais aussi à une réhabilitation prothétique amovible. Différentes méthodes ont ainsi été développées pour prévenir l'atrophie osseuse à la suite des avulsions dentaires ou pour reconstruire un volume osseux compatible avec la réhabilitation prothétique.

Afin de compenser la perte osseuse, différentes méthodes ont été mises au point, le gold standard est la greffe d'os autogène car il n'y a pas de risque de rejet mais il nécessite un deuxième site chirurgical. Ainsi, des dérivés osseux allogéniques et xénogéniques ont été développés. Ils sont biocompatibles et sont facilement accessibles aujourd'hui. Pour éviter une atrophie osseuse trop importante, il est indispensable de réaliser l'extraction la plus atraumatique possible. Pour cela, l'utilisation d'élévateurs est indispensable, tout comme la réalisation d'une séparation radiculaire sur les dents pluriradiculées. À la suite de l'extraction, un comblement de l'alvéole dentaire pourra être réalisé dans le même temps opératoire.

### *b) Préservation de la crête alvéolaire*

#### *b.1) Principes de préservation osseuse*

La préservation de la crête alvéolaire consiste en un comblement de l'alvéole, à l'aide d'agents biologiques ou d'un biomatériau servant d'échafaudage, immédiatement après l'extraction dentaire afin de limiter la réduction du volume osseux lors de la cicatrisation et donc de faciliter la restauration prothétique ultérieure (37).

Les agents biologiques utilisés sont des médiateurs moléculaires ayant des propriétés ostéo-inductives, ils sont donc capables de promouvoir la formation d'os de novo, contrairement aux échafaudages matriciels qui sont ostéoconducteurs, ils fournissent une stabilité dimensionnelle et seront colonisés par les différents types cellulaires nécessaires à la cicatrisation osseuse. Ces deux types de matériaux peuvent être utilisés seuls ou combinés.

L'objectif de la préservation alvéolaire est de conserver un contour osseux acceptable dans les zones esthétiques et de maintenir un volume osseux compatible avec la pose d'un implant (38).

La préservation osseuse débute dès l'extraction : le concept d'avulsion atraumatique a été développé en 2005 par le Dr Babbush qui souligne l'importance de la préservation de l'ensemble des tissus parodontaux et des parois alvéolaires lors de l'extraction pour faciliter la cicatrisation du site opératoire. Cette technique implique la séparation méticuleuse de la dent et des tissus adjacents, suivie de la luxation du desmodonte avec un élévateur ; une séparation radiculaire peut également être effectuée sur les dents pluriradiculées pour faciliter l'extraction des tissus dentaires (39).

La préservation de la gencive et de l'os restants a lieu pendant l'extraction mais également après, les Drs Andriens et Van Der Stede ont ainsi proposé un protocole de préservation utilisant une membrane collagénique. La membrane est mise en place sans couverture périostée et permet une fermeture complète par les tissus environnants. On parle alors de « flapless extraction procedure » ou procédure d'extraction sans lambeau. En 2012, l'intérêt de ce protocole est prouvé par le Dr Georges Kotsakis ; elle permet une bonne conservation osseuse tout en limitant l'inconfort ressenti par le patient (39).

### *b.2) Intérêts du PRF dans la préservation alvéolaire*

A la fois agent biologique grâce à sa forte concentration en facteurs de croissance et en cytokines, et bio-échafaudage du fait de son réseau dense de fibrine, une membrane de PRF pourrait remplacer la membrane collagénique dans les techniques de préservation osseuse post-extractionnelle (40). Le TGF $\beta$ 1, le VEGF et le PDGF libérés lors de la résorption du PRF favoriseraient la cicatrisation osseuse et permettraient donc de limiter la perte de volume osseux. La membrane peut être utilisée seule ou combinée à une greffe osseuse afin de combler l'alvéole après l'extraction (38).

L'intérêt du PRF utilisé seul est controversé car il aurait une capacité ostéogénique limitée, cependant, il présente aussi plusieurs effets positifs sur la cicatrisation de l'alvéole.

Tout d'abord, le comblement de l'alvéole par une membrane de PRF a un effet physique puisqu'il stabilise le caillot dans l'alvéole et permet de maintenir l'espace. La réaction inflammatoire des tissus parodontaux adjacents est limitée par la libération de cytokines anti-inflammatoires, cette réaction est grandement impliquée dans la résorption osseuse (41). L'angiogénèse est également améliorée, tout comme la prolifération des ostéoblastes ; ils favorisent tous deux la régénération osseuse. L'augmentation de l'expression de certains gènes, notamment ceux codants pour le collagène de type I  $\alpha 1$  (COL1A), pour RunX2, pour la phosphatase alcaline, pour l'ostéocalcine et la GAPDH, favorise aussi la régénération osseuse (37). Les propriétés antibactériennes du PRF limitent également le risque d'infection sur le site opératoire (41).

L'objectif principal de la préservation osseuse est de limiter la perte osseuse à la suite d'une avulsion. La plupart des études montre un effet positif du PRF sur la perte de largeur osseuse, la différence n'est pas toujours statistiquement significative mais la perte de largeur osseuse est généralement plus faible en présence de PRF par rapport à une absence de greffe. Ces résultats sont similaires lorsqu'ils sont comparés à un autre matériau de greffe ou peuvent pencher en leur faveur (37). Des résultats similaires sont retrouvés concernant la perte de hauteur osseuse.

La réalisation d'une préservation osseuse à l'aide de PRF permet d'augmenter la densité osseuse de l'alvéole cicatrisée uniquement par rapport à une alvéole vide, la densité est plus importante lorsqu'un matériau de greffe osseuse est utilisé.

De plus, la phase de stabilisation des volumes osseux a lieu plus rapidement dans le groupe PRF, elle a lieu dès la quatrième semaine après l'extraction tandis que des modifications de volume sont encore perceptibles à la huitième semaine post-opératoire dans le groupe contrôle (40).

Des effets positifs secondaires sont également associés à l'adjonction de PRF : les douleurs post-opératoires ressenties par les patients sont en moyenne moins intenses et moins longues (2 jours pour le groupe PRF contre 7 jours pour le groupe contrôle) (39).

Ainsi, le PRF peut être utilisé dans les protocoles de préservation de la crête alvéolaire post-extractionnelle.

### *b.3) Association du L-PRF à un matériau de greffe osseuse dans les techniques de préservation alvéolaire*

Certains protocoles de préservation crestale combinent la membrane de PRF à un greffon osseux autogène, xénogène ou allogène comme le FDBA (freeze-dried bone allograft) ; les effets biologiques du PRF permettraient ainsi de potentialiser le potentiel ostéoconducteur du greffon.

L'utilisation de A-PRF permet d'obtenir plus d'os vital ( $46\% \pm 18\%$ ) que lorsque le FDBA est utilisé seul ( $29\% \pm 14\%$ ). L'os trabéculaire produit est plus dense ; seule une faible quantité de structure trabéculaire mature est obtenue lors de l'utilisation de FDBA seul et il y a également plus de particules de greffon résiduelles dans ce groupe ( $11\% \pm 9\%$  contre  $3\% \pm 3\%$  dans le groupe FDBA + A-PRF), la quantité d'os vital obtenue dans le groupe FDBA est plus faible que la quantité de particules résiduelles. La réduction de la crête en hauteur et en largeur est plus faible lorsque le A-PRF et le FDBA sont combinés ( $1,0 \pm 2,3\text{mm}$  et  $1,9 \pm 1,1\text{ mm}$ ), les résultats sont similaires dans les groupes A-PRF et FDBA seuls (38).

Le FDBA et le A-PRF assurent tous deux un maintien de l'espace suffisant, le A-PRF grâce au réseau dense de fibrine et le FDBA grâce aux particules minéralisées ; cependant, la résorption lente du A-PRF assure un échafaudage suffisant pour la prolifération cellulaire et pour maintenir les dimensions de la crête tout en permettant la libération de facteurs de croissance au fur et à mesure de la néoformation de tissus et leur maturation.

Les trois groupes tests montrent une différence significative par rapport au groupe contrôle pour lequel l'alvéole n'est pas comblée et cicatrise naturellement grâce au caillot sanguin. Une densité minérale osseuse élevée est le reflet de la maturité de l'os, cependant, le FDBA possède une densité importante du fait de sa structure. Les particules résiduelles du greffon sur le site cicatrisé augmentent sa densité sans être le reflet direct de la maturation de l'os nouvellement formé. Les particules résiduelles de FDBA peuvent être encore retrouvées sur le site le jour de la mise en place de l'implant et peuvent interférer avec sa



mise en place (40). La réduction du volume de la crête est la plus faible lorsque le A-PRF et le FDDBA sont combinés mais le A-PRF utilisé seul permet d'obtenir plus d'os vital.

Les effets positifs sont supérieurs lorsque le PRF est combiné à des matériaux de greffe osseuse par rapport aux greffes osseuses ou au PRF utilisé seul.

Le PRF et ses dérivés peuvent donc être utilisés comme biomatériau de comblement dans le cadre d'une préservation crestale car ils favorisent la formation d'os vital. Le FDDBA peut retarder l'ostéogénèse et donc retarder la cicatrisation car la durée nécessaire à sa résorption est plus importante.

	<b>FDDBA</b>	<b>FDDBA + A-PRF</b>	<b>A-PRF</b>
<b>Formation os vital</b>	-	+	++
<b>Densité osseuse</b>	++	+	-
<b>Particules résiduelles du greffon</b>	+	-	Absence
<b>Réduction en hauteur et en largeur</b>	+	-	+

*Tableau récapitulatif des effets du FDDBA, du A-PRF et du FDDBA + A-PRF sur la préservation alvéolaire*

### *c) Sinus lift*

#### *c.1) Principes du sinus lift*

Le manque de volume et de densité osseuse dans les secteurs postérieurs maxillaires est la conséquence de la résorption osseuse mais aussi de la pneumatisation du sinus (42) ; le volume sinusien va avoir tendance à croître au dépend de l'os du fait de la pression intra-sinusienne.

Dans le cadre des réhabilitations implantaire, un sinus lift peut être nécessaire afin d'aménager un volume osseux suffisant à la mise en place de l'implant et à sa survie. Également appelé soulevé de sinus ou élévation du plancher sinusien, c'est une procédure chirurgicale au cours de laquelle le greffon est placé entre l'os résiduel et la membrane sinusienne. Sa réussite repose notamment sur le potentiel ostéogénique de la membrane de Schneider.

Ainsi, de nombreux biomatériaux et de nombreuses techniques chirurgicales ont été développés pour répondre au mieux à chaque cas.

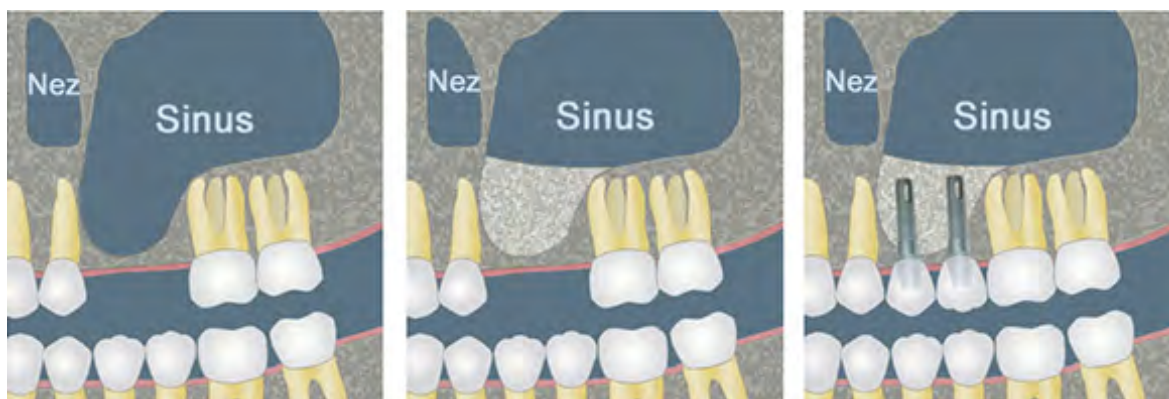
### *c.2) Association PRF et greffon osseux dans les techniques de sinus lift*

Les propriétés ostéoconductrices des dérivés osseux allogéniques et xénogéniques ont été prouvées dans diverses études cliniques, ils sont donc largement utilisés mais ils ne présentent pas de capacité ostéo-inductrice et ostéogénique. De plus, ils sont associés à un temps de cicatrisation prolongé, à une disponibilité limitée et ils ont un impact sur les réponses immunitaires (42). Se pose donc la question de les combiner à un médiateur biologique aux propriétés ostéo-inductrices afin de booster leur efficacité. Les concentrés plaquetaires peuvent remplir ce rôle, notamment le PRF qui a montré un effet plus fort et plus durable sur la différenciation et la prolifération des ostéoblastes par rapport au PRP lors des études in-vitro. Le PRF a ainsi été utilisé dans le cadre des élévations de plancher sinusien pour la première fois en 2006.

L'analyse histologique menée par Tatullo a montré que l'adjonction de PRF sur le site a permis d'obtenir une amélioration notable de l'angiogenèse, il forme un bon support trophique pour le tissu osseux nouvellement formé ce qui conduit à la formation d'un os plus vital par rapport aux groupes sans PRF. Dans le groupe test, un tissu fibreux dense est formé, contrairement au groupe contrôle où le tissu est partiellement dense et cartilagineux.

Certaines études ont montré un pourcentage d'os néoformé plus important dans le groupe PRF, c'est notamment le cas de la méta-analyse menée par Lui et al (1,59%) mais cette différence n'est pas statistiquement significative (42). Ainsi les résultats de cette méta-analyse ne permettent pas de conclure à un effet positif de l'adjonction de PRF au substitut osseux dans les protocoles de sinus lift. Il permet cependant de réduire le temps de cicatrisation (120 jours contre 150 jours dans la littérature) et de réduire l'inconfort post-opératoire ressenti par le patient.

Cette méta-analyse présente un biais important lié aux différences de protocole de préparation des PRF, les temps et les vitesses de centrifugation ont été modifiés par certains chercheurs or le contenu cellulaire et en facteurs de croissance dépend de ces deux critères, tout comme l'architecture du réseau de fibrine.



*Fig 9 : schéma du traitement d'une résorption osseuse maxillaire par un comblement sinusien suivi d'une chirurgie implantaire*

L'effet de l'association du PRF avec les substituts osseux semble différer selon leur catégorie. La combinaison du PRF avec le FDBA, qui est un substitut allogène, est recommandée par Choukroun et al. lors de la réalisation des sinus lifts ; ils ont montré grâce aux analyses histologiques et histomorphométriques qu'elle permet de diviser par deux le temps de cicatrisation (4 semaines contre 8 semaines en absence de PRF) et donc de mettre en place les implants sur le site au bout d'un mois (43). Elle permet également d'augmenter le volume du greffon sans nuire à la qualité de la maturation de l'os nouvellement formé. Le Bio-oss™ est un substitut osseux minéral bovin déprotéiné (DBBM), c'est donc un substitut xénogénique et c'est le substitut le plus couramment utilisé en dentisterie régénérative. Son association avec le PRF dans le cadre des sinus lift n'a montré ni avantage, ni inconvénient ; le gain osseux obtenu est similaire dans les groupes test et témoin. La résorption des DBBM étant plus lente que celle des autres substituts, elle pourrait être un obstacle au remplacement du Bio-oss™ par de l'os nouvellement formé (44). Le Bio-oss peut également être combiné à du i-PRF, il est généralement présenté sous forme de poudre ou de granule ce qui peut compliquer sa manipulation, la capacité d'agglomération du i-PRF favorise ainsi la mise en place du substitut dans la cavité sinusienne. Le i-PRF est un biomatériau fiable et sûr qui peut être utilisé dans les protocoles de sinus lift, elle peut également diminuer le temps de cicatrisation et favoriser la néoangiogénèse (45).

### *c.3) Intérêts du PRF seul dans les techniques de sinus lift*

L'utilisation de greffes allogéniques et de xélogreffes pour la réalisation des sinus lifts est préférée à l'utilisation d'os autologue car elles permettent d'éviter les complications liées à un deuxième site chirurgical ; le risque de transmission de pathologie et le coût élevé restent deux inconvénients majeurs à leur utilisation (46).

Dans l'optique de limiter ces risques, des techniques sans utilisation de biomatériaux sont développées : elles sont envisageables grâce au potentiel de différenciation ostéogénique des cellules souches retrouvées dans la membrane sinusienne et au potentiel ostéogénique intrinsèque de cette membrane, démontrés par Kim et al et par Srouji et al. Cependant, les études in-vivo sur l'animal ont montré une formation osseuse limitée. Elle peut s'expliquer par un effondrement de la membrane lié à la pression de l'air ou par l'absence de stabilité du caillot formé.

Afin de limiter ces complications, les implants sont positionnés dans le même temps opératoire. Une fois la membrane sinusienne surélevée, elle est maintenue par l'apex des implants ; la membrane repose donc sur les implants, elle peut être comparée à une toile de tente et les implants aux piquets. L'espace entre l'os résiduel et la membrane sinusienne est comblé par un caillot sanguin, il sert alors d'échafaudage pour la formation osseuse, la migration cellulaire, la différenciation des ostéoblastes et l'ostéogénèse.

L'adjonction de PRF dans cet espace favorise la stabilité du caillot et elle permet un apport plus important en facteurs de croissance sur le site chirurgical afin d'améliorer la qualité du tissu osseux formé et d'accélérer la cicatrisation. Cette technique permet d'augmenter la hauteur d'os formé mais aussi d'améliorer sa densité. L'os obtenu en présence de PRF est donc plus important en quantité et en qualité (46).

Cependant, le caillot sanguin étant suffisant pour permettre la formation de tissu osseux, l'adjonction d'une membrane de PRF n'est requise que lorsqu'il faut plus de 4mm d'os nouvellement formé.

	<b>PRF</b>	<b>Caillot sanguin</b>
<b>Gain hauteur os (en mm)</b>	4,86	3,61
<b>Densité osseuse (en Housefield Unit – HU)</b>	310,35	257,5

*Tableau comparatif de la formation d'os lors d'un sinus lift en présence et en absence de PRF*

#### *c. 4) Gestion de la perforation de la membrane sinusienne*

L'une des complications les plus fréquentes lors de la réalisation d'un sinus lift est la perforation de la membrane sinusienne, l'incidence est de 10 à 56% ; le risque est principalement lié à la morphologie du sinus qui peut être plus ou moins irrégulière et à la fragilité de la membrane. Une perforation de la membrane peut être à l'origine de complications plus importantes dont l'apparition d'une infection du greffon, une sinusite maxillaire et un risque de perte des implants. Dans les cas d'une perforation importante, la mise en place implantaire peut être reportée.

Le traitement de la perforation dépend de sa taille, lorsqu'elle fait plus de 5mm, elle peut être comblée par une membrane. Cette membrane doit répondre à plusieurs caractéristiques, elle doit présenter :

- Des propriétés mécaniques appropriées permettant la combinaison avec les tissus naturels et fournissant un microenvironnement intact pour le remodelage tissulaire
- Un profil de dégradation approprié correspondant à la formation de néotissus
- Une non-immunogénicité permettant l'intégration de la membrane avec le tissu hôte sans déclencher d'effet hyper-inflammatoire

Ainsi, les membranes collagéniques sont généralement utilisées dans la prise en charge des perforations de la membrane de Scheinder. Elle permet de minimiser le risque d'infection et favorise la cicatrisation de la perforation, cependant, elle peut gêner l'ostéogénèse induite par la membrane sinusienne du fait de la densité de sa structure. De plus, ces membranes sont très coûteuses et peuvent induire des réactions du fait de leur origine porcine.

Le PRF a donc été envisagé pour les remplacer ; la membrane de PRF sert alors de barrière physique en bloquant la communication le sinus et la cavité orale mais aussi de membrane bioactive grâce à la libération de facteurs de croissance (47).

L'utilisation du A-PRF est préférée aux autres dérivés plaquettaires dans ce cas du fait de sa concentration en facteurs de croissance plus importante. La membrane de A-PRF est plus élastique que la membrane de collagène du fait du réseau de fibrine plus réticulé et plus poreux, cette élasticité limite le risque de déchirure secondaire lors de la respiration ou de la mise en place du substitut osseux. Elle présente des capacités de néoangiogénèse

supérieure, la prolifération des fibroblastes et donc l'accumulation de collagène sont également améliorés.

Lors des études in-vitro réalisées sur le lapin, une importante quantité de fibroblastes a été retrouvée sur le site chirurgical en présence de A-PRF dès la première semaine ; le stade précoce inflammatoire est donc remplacé par un processus de réparation des tissus. La formation de tissu osseux peut également être observée dans ce groupe, contrairement au groupe contrôle (membrane collagénique). A partir de la quatrième semaine post-opératoire, la membrane sinusienne est intacte dans le groupe test et sa structure est proche de sa structure naturelle, elle est composée d'un épithélium cilié pseudo-stratifié en contact avec la lumière sinusienne reposant sur une lamina propria vascularisée et d'une couche plus profonde de type périoste. Cette structure n'est pas retrouvée chez les sujets traités par membrane collagénique, ils présentent un résidu de cette membrane qui n'a pas été complètement résorbée associée à un état inflammatoire persistant ; les cellules inflammatoires forment une zone inflammatoire autour de la membrane non dégradée. Le groupe test présente aussi des taux d'ostéocalcine plus importants sous la membrane sinusienne cicatrisée marqueur de l'activité des ostéoblastes, l'activité des ostéoclastes est également plus importante signe du remodelage osseux (48).

La membrane de A-PRF est donc un matériau alternatif de choix pour la gestion des perforations sinusiennes ; il est plus économique et ne provoque de réaction immunitaire contrairement aux membranes collagéniques et est associée à une meilleure cicatrisation et ostéogénèse.

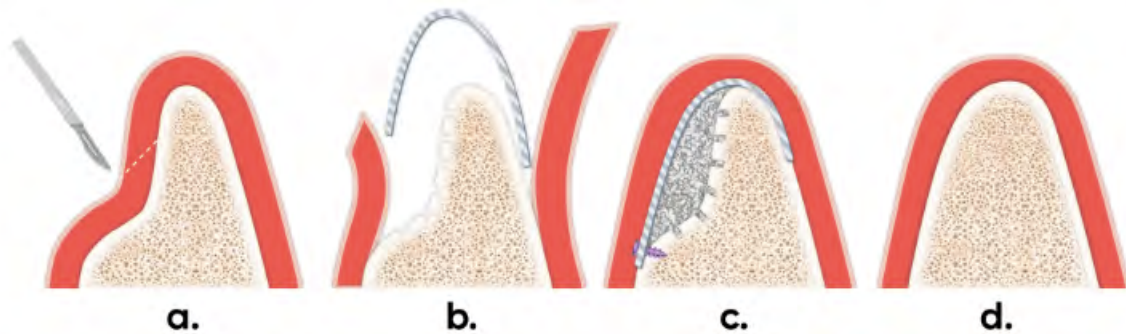
#### *d) Régénération Osseuse Guidée (ROG)*

La résorption osseuse entraîne une perte osseuse moyenne de 29 à 63% du volume horizontal et entre 11 et 22% de la dimension verticale 6 mois après les extractions, cette fonte osseuse peut compromettre la réhabilitation implantaire ultérieure.

##### *d.1) Généralités concernant la ROG*

La ROG est un protocole reposant sur l'utilisation d'une barrière mécanique qui isole le site chirurgical des tissus conjonctifs et épithéliaux environnants, autorisant ainsi la prolifération de cellules ostéogéniques et la formation d'os. Les membranes les plus utilisées sont les membranes de collagène (type I ou type I et III associés) qui sont résorbables, mais il existe également des membranes non résorbables en titane qui

nécessiteront une seconde intervention chirurgicale pour les ôter. La membrane collagénique est généralement préférée pour le traitement des défauts horizontaux car le greffon repose sur la crête osseuse résiduelle, elle suffit ainsi à le stabiliser. Les membranes non résorbables sont principalement utilisées dans le traitement des défauts verticaux car le greffon nécessite une stabilisation plus importante puisqu'il n'est pas soutenu par la crête (49).



*Fig. 10 : schéma représentant les étapes d'une ROG*

La greffe osseuse autogène est le gold standard en chirurgie orale car elle possède des capacités ostéogéniques, ostéo-inductrices et ostéoconduites, contrairement aux substituts osseux qui sont uniquement ostéoconduites (50). Cependant, elle nécessite un deuxième site chirurgical qui est le site de prélèvement, intra ou extra-oral, associé à une augmentation de la morbidité de l'intervention. Les substituts peuvent être mélangés avec de l'os autogène ou avec des facteurs de croissance, ils servent alors de cadre favorisant l'adhésion et la prolifération des cellules progénitrices osseuses. La présence de particules d'os autologue favorise la libération d'ostéoblastes et de facteurs de croissance et le substitut osseux permet d'avoir un greffon plus volumineux et un meilleur maintien de l'architecture du fait de leur dissolution plus lente, tout en diminuant la quantité d'os autologue nécessaire et donc en diminuant la morbidité de la procédure et en conservant un potentiel ostéogénique.

#### *d.2) Intérêt du PRF dans les procédures de ROG*

Du fait de ses capacités de cicatrisation, certains auteurs ont proposé d'utiliser le PRF pour améliorer les protocoles de ROG. Il permettrait d'augmenter la quantité de facteurs de croissance et autres molécules liées à l'angiogenèse, à la migration et à la prolifération cellulaire permettant d'améliorer la cicatrisation et la régénération des tissus sur le site chirurgical.

Deux types de PRF peuvent être combinés dans le cadre des ROG : il peut être utilisé sous forme liquide (i-PRF) pour être mélangé aux particules d'os afin de les agglutiner et de faciliter leur manipulation, il peut aussi être utilisé sous forme de membrane (L-PRF, A-PRF ou T-PRF) (49). Cette membrane peut être placée directement entre les tissus mous et le site chirurgical ou entre les tissus mous et une membrane traditionnelle (collagène ou titane). Le i-PRF est donc utilisé directement au sein du greffon pour augmenter son potentiel biologique en favorisant l'angiogenèse et la différenciation des cellules ostéogéniques en son sein.

Ce protocole permet d'obtenir une augmentation de la hauteur et de l'épaisseur osseuse indépendamment du site opéré (49) et dans le cas de défauts horizontaux et des défauts verticaux : le gain d'épaisseur moyenne est de 5,9mm ( $\pm$  2,4mm). L'os maxillaire étant plus poreux et mieux vascularisé que l'os mandibulaire, les greffons sur les sites maxillaires sont mieux alimentés et présentent de meilleures propriétés ostéogéniques.

L'augmentation verticale moyenne est de 5,6 mm ( $\pm$  2,6 mm), ces défauts sont plus difficiles à régénérer car l'angiogenèse n'est stimulée que par la base du défaut osseuse du fait de l'absence de crête latérale résiduelle, l'approvisionnement cellulaire et vasculaire est donc réduit.

L'intégration de i-PRF au sein du greffon ne permet pas d'augmenter significativement le volume osseux régénéré mais il facilite la manipulation des particules d'os et la stabilisation du greffon, son utilisation peut donc être recommandée d'après Valladao (49).

De plus, aucune complication post-chirurgicale n'a été notifiée lors de ces protocoles : l'exposition de la membrane est la complication la plus courante, elle peut avoir un impact critique sur la réussite de la ROG car elle forme une porte d'entrée aux pathogènes. Aucune exposition de membrane n'a été observée lorsqu'une membrane de PRF est utilisée.



La mise en place des implants peut être réalisée dans le même temps chirurgical que la ROG dans certains cas, notamment possible dans les cas d'augmentation horizontal qui ne nécessite par le recours à une membrane en titane.

## II. Applications du PRF en phase implantaire

### 1) Implantation immédiate

Le protocole implantaire classique, décrit par le Dr Bränemark, s'étend sur de nombreux mois car l'extraction dentaire doit être suivie d'un temps de cicatrisation osseux de 6 mois en moyenne permettant d'obtenir un volume osseux suffisant. L'implant est alors mis en place puis enfoui sous la gencive pendant 4 à 6 mois, il est ainsi protégé des contraintes mécaniques liées à la mastication permettant de ne pas compromettre l'ostéointégration. Des techniques d'implantation immédiate ont ensuite été développées : la mise en place de l'implant est alors réalisée à la suite de l'extraction, dans un même temps opératoire, ce qui permet de réduire considérablement le temps total du traitement implantaire et le nombre d'interventions chirurgicales nécessaires. L'implantation immédiate permet également de favoriser un bon profil d'émergence et de préserver les tissus durs et mous autour du site d'extraction, tout en profitant du potentiel de cicatrisation suivant l'avulsion dentaire (11). L'implant étant mis en place directement dans l'alvéole de la dent extraite, il y a un espace entre la surface de l'implant et la paroi alvéolaire. Lors d'une implantation immédiate, la résorption osseuse qui suit une extraction dentaire a lieu également mais elle peut plus facilement être gérée, l'implantation immédiate doit donc être associée à une régénération osseuse guidée ; l'espace situé entre l'implant et la paroi osseuse peut être comblée afin de limiter l'altération tridimensionnelle de la crête osseuse.

#### *a) Implantation immédiate en secteur antérieur*

##### *a.1) Critères de réussite de l'implantation en secteur antérieur*

La réussite d'un traitement implantaire dans le secteur antérieur ne repose pas uniquement sur la restauration de la fonction mais également sur l'intégration de la prothèse artificielle dans l'environnement dentaire et parodontal naturel (51). L'objectif esthétique doit répondre à plusieurs critères permettant d'obtenir le résultat le plus mimétique possible, il dépend de la qualité des tissus péri-implantaires (gencive et os) et de la prothèse. Le *pink esthetic score*, défini par Furhauser, donne les critères auxquels doivent répondre les tissus péri-implantaires, il sert d'outil d'évaluation mais également d'outil diagnostique afin de définir les techniques devant être mises en place. La réussite de ces traitements dépend donc notamment de la qualité de la gencive : un phénotype fin est associé à un risque plus important de déhiscence pouvant compromettre le résultat esthétique final mais aussi la survie de l'implant à la suite de la contamination du site

chirurgical par l'environnement buccal ; certaines situations nécessitent donc d'associer une greffe de tissu conjonctif enfoui à la mise en place de l'implant (52).

La paroi osseuse alvéolaire vestibulaire maxillaire est particulièrement fine, elle est donc souvent perdue à la suite d'une extraction dentaire. L'implantation immédiate favorise la protection des parois osseuses péri-implantaires car l'implant joue le rôle de support de la régénération osseuse.

La réalisation d'une implantation immédiate autorise donc la mise en place rapide d'une couronne transitoire, elle n'est pas mise en fonction immédiatement car elle ne présente pas de participation occlusale (51). Elle façonnera la gencive lors de sa cicatrisation et améliore donc l'esthétisme. Ces protocoles sont donc très avantageux pour le patient car un seul temps opératoire est nécessaire et la réhabilitation esthétique intervient plus rapidement.

#### *a.2) Intérêts du PRF lors de l'implantation immédiate en secteur antérieur*

Lorsque l'implant est mis en place dans l'alvéole, la stabilité primaire est assurée par l'apex de l'implant mais il reste un espace entre la paroi osseuse résiduelle et le corps de l'implant. Lorsque cet espace est supérieur à 2mm, il doit être comblé pour favoriser la régénération osseuse et donc faciliter l'ostéo-intégration de l'implant (53). Tout comme les greffes alloplastiques, le PRF favorise la formation de tissu osseux dans l'espace péri-implantaire, elle est visible radiographiquement. La stabilité implantaire est également améliorée, l'ostéointégration est donc renforcée et la zone de contact entre l'os et l'implant est augmentée. Le substitut osseux et le PRF peuvent également être associés, il ne semble pas y avoir de différence entre les différents groupes (54). La consistance élastique du PRF permet au chirurgien de le fouler facilement dans l'espace péri-implantaire qui est ainsi parfaitement comblé.

La membrane de PRF joue le rôle de bio-barrière, elle protège l'implant du milieu buccal et favorise la cicatrisation de la gencive péri-implantaire, ainsi le risque de déhiscence est réduit.

L'implantation immédiate peut être réalisée sans lambeau, la microvascularisation de la gencive périphérique est donc conservée. Le risque de migration apicale de la gencive est donc limité.

## *b) Implantation immédiate en présence d'une lésion péri-apicale*

### *b.1) Risques et contre-indications*

Les implantations immédiates ont longtemps été contre-indiqués en présence d'une infection péri-apicale, qu'elle soit d'origine parodontale ou endodontique, le risque d'un manque d'ostéo-intégration étant majoré. La population mixte d'agents pathogènes anaérobies responsable de la lésion peut en effet coloniser la surface implantaire et donc compromettre les processus de cicatrisation et d'ostéointégration (55) (56).

Cependant, plusieurs auteurs ont démontré, dès 1998 grâce à des études sur l'animal, qu'il est possible de réaliser une implantation immédiate sur un site présentant une infection chronique (55); il est alors indispensable de respecter un protocole d'asepsie très strict. Un lambeau peut être nécessaire pour réaliser un curetage soigneux de l'alvéole et pour ôter la totalité du tissu de granulation. Il est également utile en cas de défaut osseux au niveau de l'apex radiculaire pour permettre un comblement correct de cette zone une fois l'implantation réalisée.

L'obtention d'une stabilité primaire est également indispensable à la réussite de ce type d'intervention et ce même en l'absence d'une infection.

La réalisation d'une implantation immédiate présente des contre-indications morphologiques : le volume osseux doit être suffisant après l'extraction dentaire pour obtenir une stabilité primaire de l'implant et le site ne doit pas présenter de communication bucco-sinusienne.

Le diamètre de la lésion est également à prendre en compte, si le diamètre de la lésion est supérieur au diamètre de l'implant prévu : la stabilité apicale de l'implant devra être trouvée en dépassant la profondeur de l'alvéole dentaire de 3 à 5 mm mais si le diamètre de la lésion est inférieur au diamètre de l'implant, l'implant sera stabilisé correctement sans dépasser la profondeur de l'alvéole ; on pourra donc utiliser un implant plus court (56).

### *b.2) Intérêts du PRF*

La libération progressive des cytokines par la membrane de PRF joue un rôle important dans l'auto-régulation des phénomènes inflammatoires et infectieux dans le matériau greffé, son adjonction à un substitut osseux dans le cadre des implantations immédiates sur les sites avec une lésion semble donc indiquée (56).

La réussite de ces interventions repose sur :

- L'extraction atraumatique de la dent afin de préserver au maximum les parois osseuses
- Le débridement minutieux de l'alvéole à l'aide d'une curette de Lucas afin d'ôter la totalité de la lésion et du tissu de granulation
- Le rinçage de l'alvéole à l'aide de Bétadine, de chlorhexidine ou d'une solution saline
- L'obtention d'une stabilité primaire minimale de 25 N.cm

La combinaison du PRF avec du FDBA favorise le maintien des particules osseuses dans l'espace péri-implantaire car il sert de connecteur biologique entre ces particules.

Après 12 mois, l'ensemble des implants posés sont fonctionnels et ne présentent pas de mobilité. Il n'est pas non plus noté de différence du niveau gingival entre l'implant et les dents adjacentes. On note cependant une différence de score esthétique gingival mais à la fin de l'étude, une fermeture complète des embrasures gingivales est obtenue dans 91,7% des cas. Il n'y a pas de différence statistiquement importante du niveau osseux à 12 mois (57).

L'implantation immédiate semble donc pouvoir être envisagée dans les alvéoles présentant une lésion péri-apicale. L'utilisation combinée du PRF et du FDBA dans ces situations semble limiter significativement la résorption osseuse et accélère la cicatrisation osseuse. Les scores esthétiques gingivaux sont également améliorés car elle permet d'obtenir un remplissage complet des papilles interdentaires autour de l'implant dans 91,7% des cas et elle améliore la surface gingivale vestibulaire.

## 2) Traitement des péri-implantites

### a) *Définition des péri-implantites*

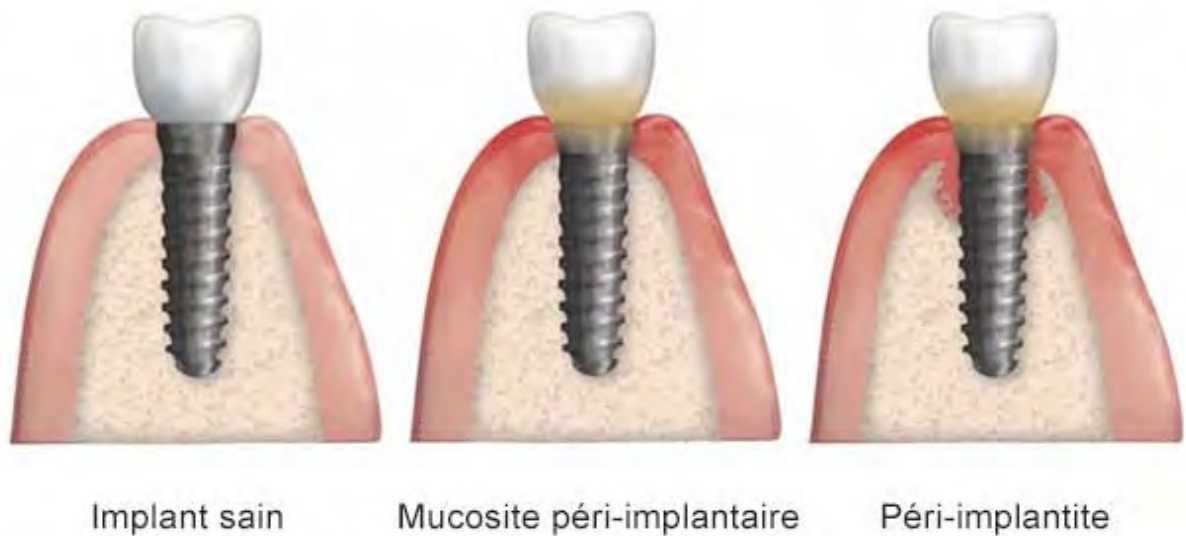
De nouveaux tissus mous et tissus durs se forment après la pose d'un implant : la formation d'os permet l'ostéointégration par liaison avec la surface implantaire et la muqueuse péri-implantaire se forme par fusion de l'épithélium de jonction avec le tissu conjonctif au contact de l'implant. L'état péri-implantaire doit scrupuleusement être contrôlé afin de surveiller la santé de l'implant. Un état péri-implantaire sain est défini par l'absence de signes d'inflammation et de suppuration, l'absence d'augmentation de la profondeur de sondage par rapport aux examens antérieurs et l'absence de perte osseuse (58).

Selon les études, entre 5 et 11% des implants subissent un échec et doivent être déposés (59). La survie implantaire dépend notamment de la conservation de la zone d'ostéointégration qui est une zone avec un équilibre très délicat, en cas de réaction tissulaire indésirable, l'implant est considéré comme un élément étranger au corps, il va être rejeté. On observe alors une perte osseuse marginale.

Les maladies péri-implantaires sont des maladies inflammatoires chroniques, on distingue :

- Les mucosites péri-implantaires : l'inflammation touche uniquement les tissus mous entourant l'implant, il n'y a pas de perte osseuse
- Les péri-implantites : les tissus mous et les tissus durs sont touchés par l'inflammation, on observe alors une perte osseuse progressive au-delà du remodelage osseux biologique

La péri-implantite peut être comparée à la maladie parodontale, elle est notamment influencée par le tabagisme, par l'occlusion, par l'état de santé général et par l'hygiène bucco-dentaire.



*Fig 11 : représentation des différents états péri-implantaires*

Lorsqu'un implant est touché par une péri-implantite, le pronostic de survie dépend du niveau d'attache clinique, de la profondeur de sondage et de son association à un saignement, de l'étendue de la perte osseuse évaluée radiographiquement et de la mobilité de l'implant. Contrairement aux mucosites qui peuvent généralement être traitées par un simple débridement associé à une motivation à l'hygiène du patient, les péri-implantites nécessitent un traitement chirurgical. Ce traitement se compose d'une phase de décontamination de la surface implantaire et d'un remodelage des tissus mous qui entourent l'implant. Le traitement de choix des péri-implantites est donc la greffe de tissu conjonctif qui permet de recouvrir la déhiscence mais ce type de greffe présente une certaine morbidité car elle nécessite un deuxième site chirurgical et des douleurs importantes apparaissent souvent sur le site de prélèvement. De plus, il existe un risque hémorragique en lien avec l'artère palatine et ce type de greffe ne peut être utilisé pour des cas étendus de péri-implantite (59).

#### *a) Intérêt du PRF dans le traitement des péri-implantites*

Dans le but d'éviter ces complications, la greffe de conjonctif a été remplacée par différents biomatériaux dont le PRF. L'objectif est de trouver un matériau bioactif qui pourrait réguler l'inflammation et augmenter la vitesse du processus de cicatrisation.

Protocole proposé (59) :

- Lambeau d'accès du site implantaire concerné
- Lissage de la surface implantaire contaminée avec une frise diamantée à faible granulométrie et polissage avec une cupule en silicone adaptée ou utilisation d'un laser
- Rinçage de la zone avec de la chlorhexidine à 0,12%
- Mise en place de la membrane de PRF et fixation de la membrane avec des sutures

Le lissage et le rinçage de la surface implantaire sont deux étapes très importantes puisqu'elles ont pour objectif de débarrasser la zone de la population bactérienne présente, de faciliter la raccommodation des tissus mous et de limiter la formation d'un nouveau biofilm bactérien sur la surface implantaire.

La membrane peut être mise en place directement en contact avec le milieu buccal, elle peut ne pas être recouverte par un tissu conjonctif sans compromettre la réussite du protocole.

L'objectif d'un comblement à l'aide d'une membrane de PRF est d'obtenir une régénération osseuse et gingivale grâce à son effet sur les ostéoblastes et les fibroblastes (60). Elle forme également une nouvelle interface entre ces tissus et favoriserait la synchronisation de leur cicatrisation.

La péri-implantite étant une pathologie infectieuse et inflammatoire, grâce à ses effets antimicrobiens et anti-inflammatoires, l'utilisation du PRF semble donc être particulièrement indiquée. En plus de l'apport en facteurs de croissance, le PRF améliore la stabilité du caillot sanguin, ce qui facilite également la cicatrisation parodontale (61). Selon Shah, la réussite de ce protocole réside dans deux caractéristiques biologiques de la membrane de PRF : l'imprégnation et l'induction. Tout d'abord, la surface implantaire est imprégnée de protéines sanguines, elles forment ainsi un nouveau lien biologique entre l'implant et la nouvelle attache parodontale. Puis, la libération progressive des nombreux facteurs de croissance va stimuler la prolifération et la migration cellulaire dans la zone péri-implantaire. Les fibroblastes migrent au sein de la fibrine, la membrane de PRF guide donc l'épithélialisation de surface permettant une fermeture rapide de la plaie et la formation d'une gencive épaisse.



La mise en place d'une membrane de PRF permet ainsi une réduction de poche et un gain d'attache clinique plus importants qu'un lambeau d'accès seul (61). L'utilisation de matériaux de greffe osseuse ou d'une membrane ne permet pas d'agir sur la cicatrisation gingivale, le risque de déhiscence est donc toujours présent (60). Le gain de gencive kératinisée est important pour le maintien de tissus péri-implantaires sains car elle facilite l'hygiène autour des implants et limite les effets négatifs de l'inflammation provoquée par la plaque dentaire, elle permet également de dissiper les contraintes fonctionnelles et masticatoires exercées sur le bord gingival des restaurations et d'améliorer l'esthétique (59).

### III. Applications du PRF en parodontologie

La maladie parodontale est une pathologie chronique inflammatoire associée à un biofilm dysbiotique et caractérisée par une destruction progressive des tissus de soutien de l'organe dentaire. C'est l'une des pathologies chroniques les plus courantes et de nombreux patients souffrent de stades avancés ce qui complique leur prise en charge (62). L'inflammation gingivale est déclenchée par la plaque dentaire bactérienne et engendre :

- La formation de poches parodontales
- Le saignement gingival
- La perte d'attache clinique et d'os alvéolaire.

La prise en charge de la maladie parodontale est complexifiée par son caractère multifactoriel. Chaque cas de parodontite doit être caractérisé en stade et en grade ; le stade décrit la sévérité et la complexité de la maladie, le grade apporte des informations sur les caractéristiques biologiques de la pathologie, son taux de progression et les risques associés (58). L'objectif des traitements parodontaux est de réduire la charge inflammatoire et d'établir un environnement microbien sain.

Stade		Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
<b>Sévérité</b>	Perte d'attache interdentaire	1 à 2 mm	3 à 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Alvéolyse radiographique	<15%	15 à 33%	≥ 50%	≥ 50%
	Dents absentes pour raison parodontales	0	0	≤ 4	≥ 5
<b>Complexité</b>	Profondeur de poche	≤ 4 mm	≤ 5 mm	≥ 6 mm	≥ 6 mm
	Alvéolyse radiographique	Horizontale essentiellement	Horizontale essentiellement	Verticale ≥ 3 mm	Verticale ≥ 3 mm
	Lésions inter-radicales	Non ou classe I	Non ou classe I	Classes II ou III	Classes II ou III
	Défaut crestal	Non ou léger	Non ou léger	Modéré	Sévère
	Besoin en réhabilitation complexe	Non	Non	Non	Oui

Tableau d'évaluation des stades de la parodontite

Progression		Grade A Faible	Grade B Modéré	Grade C Rapide
Critères	Perte d'attache ou alvéolyse radiographique sur les 5 dernières années	Non	< 2 mm	≥ 2 mm
	Ratio pourcentage d'alvéolyse/âge	< 0,25	0,25 à 1	> 1
	Ratio quantité de plaque/destruction parodontale	Importante/faible	Normal	Faible/importante
Facteurs modifiants	Consommation quotidienne de cigarettes	Non	< 10	≥ 10
	Diabète	Non	Oui HbA1c < 7,0%	Oui HbA1c ≥ 7,0%

Tableau d'évaluation des grades de la maladie parodontale

Le stade de la maladie parodontale doit être défini en fonction de l'élément le plus fortement touché, si une seule dent répond au stade 3 alors c'est ce stade qui est défini et ce même si le reste de la denture répond aux caractéristiques du stade 1 ou 2. Tout patient présentant une parodontite fait partie du grade B, le clinicien cherche ensuite des éléments pouvant conclure à une évolution rapide de la maladie parodontale. Le Grade A concerne uniquement les patients dont la pathologie a été stabilisée.

La régénération des tissus parodontaux peut parfois être envisagée, le but est de créer un nouveau ligament parodontal sur la surface radiculaire. Il est formé de fibres conjonctives directement insérées dans la racine et produites par les fibroblastes du ligament parodontal ; ces cellules présentent donc un fort pouvoir régénératif (63). Pour induire une régénération parodontale, les fibroblastes du ligament et de la gencive doivent être guidés, le L-PRF peut ainsi servir de matrice car il favorise la prolifération et la migration des fibroblastes et ainsi accélère la fermeture de la plaie. De récentes études ont comparé l'action du A-PRF et du L-PRF sur les fibroblastes de la gencive et du ligament parodontal ; ils sont tous deux capables d'induire une prolifération et une migration des fibroblastes mais le A-PRF semble être plus efficace pour accélérer la fermeture de la plaie, notamment dans la phase tardive de la cicatrisation. Cependant, ces résultats doivent être confirmés par des études in-vivo (63). La réelle régénération du parodonte est donc complexe du fait de la multitude d'éléments qui le compose (62).

### 1) Régénération des défauts infra-osseux

La lyse osseuse dans les maladies parodontales est causée par des facteurs locaux, notamment l'inflammation et les traumatismes occlusaux. Elle est objectivable radiographiquement et par sondage. La cicatrisation de la lésion dépend de sa morphologie définie par :

- Le nombre de parois du défaut osseux
- La profondeur du défaut
- La largeur/l'angle du défaut

Après la mise en place du traitement non chirurgical, une réévaluation est programmée, si la cicatrisation n'est pas satisfaisante un lambeau d'assainissement peut alors être envisagé. Il permet une meilleure élimination des débris présents au sein de la poche parodontale grâce à une vision et à un accès direct.



*Fig. 12 : cliché rétro-alvéolaire et photographie d'une lésion infra-osseuse et de la furcation d'une dent 47*

La mise en place d'une membrane de PRF en complément du débridement chirurgical permet de diminuer significativement la profondeur de poche et d'augmenter le gain d'attache clinique (62) (64). Les résultats obtenus sont significativement plus importants qu'avec un lambeau d'assainissement seul, les poches sont réduites en moyenne de 1,3 mm et le gain d'attache clinique moyen est de 1,5 mm, le comblement osseux est également plus important (62). Le PRF permet d'obtenir des résultats similaires à une greffe d'os, il n'y a pas de différence significative concernant le gain d'attache clinique, la réduction de poche et le comblement osseux du défaut.

Des études ont également analysé l'intérêt de combiner le PRF à plusieurs traitements pharmaceutiques afin de créer une membrane parfaitement personnalisée à la situation clinique du patient. Le PRF a ainsi été combiné à la metformine, à un biphosphonate ou à

une statine ; grâce à l'organisation tridimensionnelle de sa matrice et à sa lente résorption, il peut servir de système d'administration de médicament. L'association de ces différents produits au PRF a permis d'obtenir des résultats statistiquement plus importants que lorsque le PRF est utilisé seul (62).

A ce jour, aucune étude histologique n'a été effectuée, ne permettant pas conclure à une véritable régénération de l'attache parodontale avec des fibres de Sharpey fonctionnelles.

## 2) Défaut de furcation

### a) *Définition et classification des défauts de furcation*

La furcation est la zone anatomique de séparation des racines à partir d'un tronc commun sur les dents pluriradiculées. Les atteintes parodontales de cette zone sont appelées les lésions inter-radiculaires, elles présentent une difficulté thérapeutique importante du fait de leur anatomie complexe et elles forment un réservoir bactérien. Leur prise en charge est compliquée par la difficulté d'accès pour l'instrumentation professionnelle pour le chirurgien-dentiste et pour le contrôle de plaque par le patient.

Les lésions inter-radiculaires sont définies par un facteur horizontal et un facteur vertical, ils sont identifiés par sondage parodontal et par radiographie. L'évaluation du facteur horizontal se fait grâce à l'utilisation d'une sonde de Nabers (65) :

- Classe I : sondage horizontal inférieur à 3mm
- Classe II : sondage horizontal compris entre 3 et 6 mm
- Classe III : sondage horizontal de part en part

Le sondage du facteur vertical se fait grâce à une sonde parodontale droite :

- Degré A : sondage compris entre 1 à 3 mm
- Degré B : sondage compris entre 4 et 6 mm
- Degré C : sondage > 7 mm

La réalisation de clichés radiographiques en 2D et en 3D permet de préciser la configuration de la lésion.

### *b) Prise en charge des défauts de furcation*

La prise en charge chirurgicale classique de ce type de lésion se fait par un lambeau associé à un débridement, il peut être associé à une greffe de biomatériau.

Dans le cas des traitements de lésions de classe II : l'adjonction de L-PRF au débridement chirurgical permet d'améliorer la cicatrisation des lésions par rapport à un débridement chirurgical seul. On note (41,64) :

- Une réduction des poches parodontales
- Un gain d'attache clinique
- Un gain de comblement osseux (en mm et en %).

L'utilisation du PRF a également été comparée à celle du PRP (66) : les résultats obtenus dans les deux groupes tests sont statistiquement supérieurs à ceux obtenus dans le groupe contrôle (lambeau assainissement seul) et sont similaires entre eux. Cependant, la production et la manipulation du PRF sont plus simples et c'est un concentré plaquettaire entièrement autologue, son utilisation peut donc être privilégiée à celle du PRP.

	<b>PRF</b>	<b>PRP</b>	<b>Contrôle</b>
<b>Réduction profondeur de poche moyenne (en mm)</b>	4,29 ± 1,04	3,92 ± 0,93	1,58 ± 1,02
<b>Gain attache clinique vertical moyen (en mm)</b>	2,87 ± 0,85	2,71 ± 1,04	1,37 ± 0,58
<b>Gain attache clinique horizontal moyen (en mm)</b>	2,75 ± 0,94	2,5 ± 0,83	1,08 ± 0,5
<b>Comblement osseux du défaut (en %)</b>	44,01 ± 9,98	42,82 ± 11,15	2,78 ± 0,68

*Tableau présentant les résultats obtenus dans l'étude de Bajaj et al. (2013)(66)*

Aucune analyse histologique n'a été réalisée pour attester de la réelle régénération du parodonte, il est possible de conclure uniquement à une réparation tissulaire. De plus, il n'y a pas de comparaison entre les résultats obtenus avec le L-PRF et d'autres biomatériaux. Du fait de l'anatomie des dents maxillaires et de la présence de la racine palatine, le maintien d'une hygiène parfaite est plus compliqué, les résultats semblent donc meilleurs sur les molaires mandibulaires.

### 3) Traitement des récessions gingivales

#### a) *Définition et classification des récessions gingivales*

Les récessions gingivales sont caractérisées par une exposition de la racine dentaire due à un déplacement apical de la gencive, sous la ligne de jonction émail-cément (67). La migration gingivale peut être en lien avec le phénotype gingival, le risque de récession est plus important lorsque la gencive kératinisée est fine, avec un traumatisme, notamment le brossage horizontal avec une brosse à dent non adaptée, ou avec une maladie parodontale. L'étiologie de la récession devra être prise en compte lors du choix du traitement (68).

Outre l'aspect esthétique et ses conséquences sociales et psychologiques, les récessions gingivales peuvent être associées à d'importantes hypersensibilités dentaires spontanées ou provoquées dues à l'exposition des tubuli dentinaires. La dent est alors sensible au froid mais aussi au chaud et au sucré, ces douleurs peuvent faire penser à une carie dentaire et sont provoquées par une sur-stimulation du nerf dentaire (67).

Les récessions sont traitées chirurgicalement par des greffes de gencive ayant pour objectif de recouvrir la racine dentaire, d'améliorer le phénotype de la gencive et d'améliorer le pronostic de la dent sur le long terme. La prise en charge dépend du nombre de dents touchées et de la sévérité de la récession.

Depuis 2018, une nouvelle classification, la classification de Cairo, a été établie afin de surmonter les limitations de la classification de Miller :

RT1	Pas de perte d'attache interproximale	Récession atteignant une face dentaire et ne dépassant pas la ligne mucco-gingivale	1
		Récession atteignant qu'une face dentaire et dépassant la ligne mucco-gingivale	2
RT2	Perte d'attache interproximale < perte d'attache vestibulaire	Atteinte du parodonte interproximal n'atteignant qu'une seule face dentaire	3
RT3	Perte d'attache interproximale > perte d'attache vestibulaire	Récession atteignant ou dépassant la ligne mucco-gingivale et intéresse plusieurs faces dentaires	4

*Tableau comparant la classification de Cairo et la classification de Miller*

### *b) Recouvrement radulaire chirurgical*

Le Gold Standard pour le traitement des récessions gingivales est la combinaison d'un lambeau déplacé coronairement et d'une greffe de conjonctif (67). La greffe de conjonctif présente une comorbidité importante liée à la nécessité d'utiliser un greffon autologue, il est généralement prélevé au palais et est associé à des douleurs post-opératoires importantes et à un risque hémorragique en lien avec l'artère palatine non négligeable. En outre, un très large greffon est nécessaire dans le traitement des récessions multiples (59).

L'utilisation des membranes de PRF a ainsi été envisagée : le biomatériau employé est alors entièrement autologue tout comme le greffon de conjonctif mais les morbidités associées sont négligeables (67).

Le remplacement du greffon conjonctif par une membrane de PRF permet de limiter l'inflammation sur le site chirurgical associée à la maladie parodontale, il permet également de limiter les douleurs post-opératoires (67).



*Fig. 13 : traitement de récessions gingivales multiples à l'aide d'une membrane de L-PRF (69)*

La méta-analyse n'a pas permis de montrer une différence significative entre les groupes, cela peut s'expliquer par des effets similaires des différents biomatériaux sur la cicatrisation gingivale ou par l'influence des facteurs inter-individuels comme le phénotype parodontal, la situation des récessions ou le tabagisme. L'utilisation du PRF dans le traitement des récessions gingivales est donc limitée car il n'a pas montré d'amélioration du recouvrement radulaire dans les classes I et II de Miller, et l'utilisation d'une greffe conjonctive permet d'obtenir une gencive kératinisée plus large. Il est cependant moins coûteux et est plus facile à réaliser qu'une greffe de tissu conjonctif (41) (64). Néanmoins, une étude s'est intéressée au bénéfice que peut avoir le PRF sur le site prélèvement du greffon palatin ; il permet alors d'accélérer la cicatrisation de la zone et de diminuer les douleurs post-opératoires, et ainsi de diminuer la morbidité de l'intervention (41).



*c) Evaluation des taux de cytokines dans le liquide gingival après un recouvrement radiculaire*

L'analyse de la composition du liquide crévulaire, qui est un exsudat sécrété par la gencive, permet d'obtenir des indices sur l'inflammation et la cicatrisation du parodonte. Étant produit à partir du sérum des tissus hôtes et des cellules structurales du parodonte, il permet d'évaluer les différentes phases de cicatrisation de lésions parodontales ; les interventions chirurgicales provoquent des réactions immunologiques et métaboliques se traduisant par une modification des niveaux de MMP (70). Ce liquide contient notamment des metalloprotéinases (MMPs) et leur inhibiteurs (TIMPs) dont le MMP-8, MMP-9 et le TIMP-1 impliqués dans la réaction inflammatoire et sa régulation, ils sont donc le reflet de la santé gingivale :

- Le MMP-8 est impliqué dans la dégradation des collagènes de type de I et III
- Le MMP-9 dans la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire
- Le TIMP-1 est un inhibiteur majeur des MMP-8 et MMP-9
- L'IL- $\beta$ 1 favorise l'inflammation et la résorption osseuse car il promeut l'adhésion et la migration des leucocytes dans le tissu inflammatoire

	<b>MMP-8 (ng/site)</b>	<b>MMP-9 (ng/site)</b>	<b>TIMP-1 (ng/site)</b>	<b>IL-<math>\beta</math>1 (ng/site)</b>
<b>CTG</b>	8,42	1,74	0,29	2,6
<b>PRF</b>	2,13	1,66	0,58	0,6

*Tableau présentant les niveaux de MMP-8, MMP-9, TIMP-1 et IL- $\beta$ 1 dans le liquide gingival après un recouvrement gingival utilisant une greffe conjonctive ou une membrane de PRF à 10 jours*

Les taux de MMP-8 et d'IL- $\beta$ 1 sont donc plus faibles dans le groupe traité avec une membrane de PRF à 10 jours post-op ; contrairement au taux de TIMP-1 qui est plus important. Ces chiffres semblent donc montrer une réduction de l'inflammation et une accélération de la cicatrisation lors des stades précoces grâce au PRF, puisqu'ils redeviennent similaires dans les deux groupes dès le premier mois post-opératoire.

#### *d) Préparation de la surface radulaire*

Divers agents chimiques ont été testés dans le but de préparer la surface radulaire exposée et d'améliorer le résultat de l'intervention chirurgicale. L'objectif est :

- D'éliminer la smear layer
- D'exposer les fibres collagéniques de surface
- De détruire les éléments pouvant avoir un effet cytopathique sur la prolifération des fibroblastes.

Cependant, certains agents comme l'EDTA peuvent avoir un effet négatif sur le recouvrement radulaire.

Le i-PRF contient de la fibronectine, qui est une glycoprotéine adhésive extracellulaire, son utilisation a donc été envisagée pour favoriser la prolifération des cellules du ligament parodontal vers les zones supracrestales. La greffe de gencive libre est une technique très utilisée dans le traitement des récessions gingivales, l'addition de i-PRF au protocole montre une augmentation de la surface radulaire recouverte (91,66% contre 88,33% dans le groupe contrôle) mais cette différence n'est pas significative (68).

Le i-PRF semble donc avoir un effet positif sur le recouvrement des récessions gingivales par greffe gingivale libre mais il n'existe qu'une seule étude sur ce sujet à ce jour et elle comporte un faible nombre de patients inclus dans l'étude (68).

#### *e) Épaississement de la gencive dans les phénotypes fins*

Le phénotype parodontal fin est l'un des facteurs de risque de développer une récession gingivale ; il se caractérise par une gencive fine et une faible hauteur de gencive kératinisée (71). Il influence la technique chirurgicale à employer pour réaliser un recouvrement radulaire et le traitement des récessions sur ces patients est généralement incomplet, un lambeau d'avancée coronaire ne permet pas d'obtenir un recouvrement complet des classes I et II de Miller si l'épaisseur gingivale est inférieure à 0,8mm.

Le microneedling (MN) est une thérapie percutanée d'induction de collagène, des microblessures sont faites sur la gencive, elles induisent un saignement superficiel créant ainsi une cascade de cicatrisation et une augmentation de la production de collagène pour préserver l'intégrité tissulaire.

Le recours à cette technique pourrait permettre d'obtenir un phénotype gingival plus épais et donc de limiter le risque de récessions gingivales sans recourir à une intervention chirurgicale.

Protocole proposé :

- Anesthésie de la zone avec un topique
- Microneedling dans la gencive kératinisée avec aiguille 30 G
- Injection de i-PRF dans la zone apicale de la dent traitée
- 4 séances à 10 jours d'intervalle

L'utilisation d'un anesthésique topique permet de limiter l'effet des vasoconstricteurs sur la distribution du i-PRF. L'aiguille du microneedling est insérée verticalement jusqu'au contact avec les tissus durs.

Ce protocole a permis d'augmenter de 65% l'épaisseur gingivale à 6 mois (contre 44,19% dans le groupe contrôle sans MN) et d'augmenter la hauteur de gencive kératinisée. De plus, le niveau gingival de tous les participants est resté stable au cours de l'étude et aucune nouvelle récession gingivale n'a été observée. Le microneedling semble donc avoir un effet positif sur la néoangiogenèse et sur la néocollagenèse.

Cette procédure peut donc être envisagée pour augmenter l'épaisseur gingivale mais une éducation du patient aux habitudes traumatiques est indispensable.

Le risque de récession est majoré chez les patients à phénotype fin lorsqu'ils doivent avoir recours à un traitement orthodontique, il serait donc intéressant d'étudier l'apport du microneedling et du i-PRF dans la prise en charge de ces patients.

#### IV. Prise en charge des nécroses des mâchoires

##### 1) Ostéonécrose des mâchoires en lien avec médication (ONBP)

###### a) *Définition et classification*

L'ostéonécrose des mâchoires est une complication liée à la prise d'anti-résorptifs ou d'anti-angiogéniques. Ces traitements sont utilisés pour lutter contre l'ostéoporose et la formation de métastases osseuses dans le cas des cancers de la prostate, du sein ou de certains myélomes. Leur prise est associée à un risque de nécrose de l'os maxillaire et/ou mandibulaire, et ce risque est multiplié dans le cas où ces médications sont associées entre-elles ou avec d'autres facteurs de risque d'ostéonécrose comme la radiothérapie de la tête et du cou ou la prise d'une corticothérapie systémique. Le risque est également plus important avec les traitements pour voie IV par rapport aux traitements par voie orale (72).

Avant la mise en place de ce type de traitement, une visite chez le chirurgien-dentiste est indispensable afin d'éradiquer tout foyer bucco-dentaire susceptible de se compliquer au cours du traitement. Le maintien d'une hygiène bucco-dentaire parfaite et une vigilance systématique sont essentiels chez les patients à risque ; la parodontite et la faible hygiène bucco-dentaire étant des facteurs de risque importants dans le développement de cette pathologie. Une fois le traitement débuté, les interventions chirurgicales dentaires doivent être évitées autant que possible (ANSM) ; l'ostéonécrose pouvant se développer spontanément mais faisant généralement suite à un acte dentaire invasif comme une avulsion dentaire simple ou un curetage parodontal.

L'ostéonécrose des mâchoires liée à la médication est caractérisée par l'exposition d'os nécrotique pendant 8 semaines minimum donnant lieu à une surinfection ou une séquestration lente du fait du milieu septique de la cavité orale, sans exposition à une radiothérapie oro-faciale (73).

La prise en charge de ces nécroses est un challenge pour le chirurgien oral car elles présentent un fort taux de récurrences et des conséquences très invalidantes pour le patient. La classification des ostéonécroses tient compte de l'évolution clinique de la lésion (74) :

- Stade 1 : exposition osseuse asymptomatique
- Stade 2 : exposition osseuse associée à une douleur ou une infection
- Stade 3 : exposition osseuse associée à une douleur ou une infection et à une fracture ou une fistule externe.

Le degré d'invalidité engendré par l'ONBP est également très important à prendre en compte (72).

#### *b) Facteurs de risques de l'ONBP*

Les facteurs déclenchants de la nécrose osseuse restent non élucidés mais plusieurs hypothèses existent (74) : les biphosphonates étant des inhibiteurs du remodelage osseux par l'inhibition des ostéoclastes (74), les microlésions induites par la fonction masticatoire ne sont pas réparées et réduisent la résistance mécanique de l'os (72). Une autre hypothèse est liée au turn-over cellulaire plus important des os maxillaire et mandibulaire par rapport aux autres types d'os du fait de la nécessité de remodelage quotidien. La vascularisation de ces os est également plus importante et les biphosphonates ayant une action anti-angiogénique, elle favoriserait la formation de microlésions nécrotiques. La flore bactérienne buccale, dont l'actinomyces (72), est associée à une nécessité de réparation osseuse plus importante et à une plus forte fréquence des infections bucco-dentaires, ils pourraient être des facteurs aggravants voir déclenchants de la nécrose septique (74). L'apparition de ces nécroses pourrait aussi être attribuée à la toxicité directe de ces traitements.

#### *c) Prévention des ONBP*

Les interventions chirurgicales chez le patient sous traitement anti-résorptif sont le principal risque d'apparition d'une ONBP (72,75). La mise en place d'une fenêtre thérapeutique est difficilement envisageable chez les patients sous traitement oncologique car la balance bénéfice/risque n'est pas favorable à un arrêt du traitement et la très longue demi-vie des molécules nécessiterait une très longue coupure.

Les dérivés ont donc été envisagés pour améliorer la cicatrisation et ainsi limiter le risque de nécrose osseuse après une extraction dentaire. Le PRF du fait de sa forte concentration en PDGF, VEGF et TGF- $\beta$ 1 pourrait permettre une ré-épithélialisation précoce de la zone grâce à son activité pro-angiogénique et contre balancerait ainsi les effets néfastes des traitements anti-angiogéniques.

Toute intervention chirurgicale exposant l'os maxillaire ou mandibulaire doit se faire sous couverture antibiotique chez les patients à haute risque de ONBP.

Aucun patient ayant bénéficié d'un comblement de l'alvéole avec une membrane de PRF n'a présenté de signe de ONBP durant les six mois qui ont suivi l'avulsion (75).

Cependant, la méta-analyse réalisée par Fortunato et al. n'a pas permis de montrer une différence significative entre les patients traités par concentré plaquettaire autologue et les autres (76). Certaines études incluses dans la méta-analyse montrent une diminution du risque de cicatrisation retardée et d'ONBP en présence de concentré autologue plaquettaire mais les biais sont importants et une étude randomisée sur un grand nombre de patients serait nécessaire pour conclure à un véritable effet positif du PRF sur la cicatrisation alvéolaire des patients sous traitement anti-résorptif.

#### *d) Traitement chirurgical des ONBP*

##### *d.1) Intérêts du PRF*

Le traitement chirurgical des ONBP est recommandé à partir du troisième stade, une approche conservatrice pourra être préférée pour les stades les moins avancés même si aucun consensus n'a été émis depuis 2003 et la première description des ONBP (77). Cependant, les prises en charge conservatrices montrent des résultats décevants ; elles peuvent améliorer le stade de la lésion et diminuer les douleurs chez certains patients, mais les études montrent très peu de cicatrifications complètes.

Dans une étude rétrospective, Szentiperi et al. ont voulu analyser les effets du PRF sur la cicatrisation des lésions nécrotiques. L'adjonction d'une membrane de PRF aurait permis d'améliorer significativement la guérison et le stade de la lésion, et de diminuer le risque de récurrence.

	Groupe contrôle	Groupe test
<b>Guérison</b>	58,46%	82,14%
<b>Amélioration du stade</b>	77,14%	100%
<b>Rechute</b>	65,78%	21,73%

*Tableau présentant les résultats de l'étude rétrospective de Szentpeteri et al.(78)*

Le PRF peut donc être recommandé comme supplément dans le traitement chirurgical des ONBP. Ces résultats sont confirmés par l'étude prospective de Zelinka et al. qui montre un taux de succès de 85%. Seuls six patients n'ont pas complètement cicatrisé dont quatre patients chez lesquels la totalité de l'os nécrotique n'a pas pu être réséqué.

L'application d'une membrane de PRF en association avec la prise en charge chirurgicale des lésions nécrotiques semble donc être efficace. Seules la taille de la lésion et la complétude de sa résection semblent être des facteurs significatifs dans le succès du traitement. En effet, si les patients dont la totalité de la lésion n'a pas pu être ôtée sont exclus de l'étude, le taux de succès grimpe à 94%. La localisation de la lésion, son stade, le diagnostic et le type d'anti-résorptif prescrit n'ont pas montré d'influence significative dans la réussite du traitement. De plus, les résultats obtenus avec un traitement chirurgical précoce par rapport à l'approche conservatrice semblent prometteurs, mais ils nécessitent une étude prospective randomisée incluant un plus grand nombre de patients.

#### Protocole proposé :

- Antibiothérapie et rinçage avec chlorhexidine à 0,12% (à débiter une semaine avant l'intervention)
- Anesthésie
- Élimination des séquestres osseux et du tissu de granulation à l'aide d'une curette jusqu'à obtenir un saignement provenant de l'os sain
- Adoucissement des angles à l'aide d'instruments rotatifs
- Irrigation
- Mise en place d'une membrane de L-PRF au contact de l'os
- Couverture de la plaie à l'aide d'un lambeau muco-périosté

L'analyse histologique des plaies traitées chez le rat par résection et adjonction de A-PRF ou de L-PRF montre une meilleure intégrité épithéliale et un meilleur remodelage osseux que les groupes contrôle où seule la résection a été faite.

De nombreuses études ont montré des effets positifs du PRF sur la cicatrisation des ONBP et sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints. Cependant, l'étude de Blatt et al. a montré que le PRF pouvait avoir des effets pro-angiogéniques insuffisants chez certains patients dans le traitement des lésions nécrotiques ; cette incapacité pourrait être corrélée aux réactions immunologiques impliquées dans la pathogenèse des ONBP (73).

#### *d.2) Adjonction de BMP-2*

La combinaison de L-PRF et de BMP-2 a été envisagée pour améliorer la cicatrisation des ostéonécroses car le BMP-2 possède de fortes propriétés ostéo-inductrices, il pourrait donc augmenter le remodelage osseux sur les sites traités car il n'est pas présent dans le L-PRF. Leur association pourrait donc favoriser la cicatrisation des tissus mous et du tissu osseux, lors d'études in-vivo chez le chien, le BMP-2 a contré les effets négatifs de l'acide zoledronique sur la cicatrisation et le remodelage osseux. (74)

	<b>PRF</b>	<b>PRF + BMP-2</b>
<b>Cicatrisation complète</b>	36,0 %	60,0 %
<b>Cicatrisation retardée</b>	52,0 %	36,7 %
<b>Absence de cicatrisation</b>	12,0 %	3,3 %

*Tableau présentant les résultats de l'étude de Park et al. 2017*

Les fibres de fibrine jouent le rôle de matrice pour le BMP-2 qui est ainsi lentement libéré sur le site d'intervention.

La cicatrisation retardée est plus souvent observée chez les patients traités par PRF seul, tout comme l'absence de cicatrisation. L'association L-PRF et BMP-2 semble donc avoir un effet positif sur la cicatrisation des ONBP ; cependant, le nombre de patients inclus dans cette étude est très petit et il n'y a pas groupe analysant l'effet du BMP-2 seul.

#### *d.3). Combinaison du PRF et de la biophotomodulation (BPM)*

Du fait de l'inefficacité de nombreux traitements et du risque important de rechute, de nouvelles études tentent de combiner les méthodes conventionnelles avec de nouvelles thérapies comme la biophotomodulation pour traiter les ONBP. La biophotomodulation, également appelée thérapie par laser de basse énergie, repose sur l'utilisation de rayonnements non ionisants monochromatiques et athermiques impliquant la conversion



de l'énergie lumineuse en énergie métabolique pour moduler le fonctionnement biologique des cellules ciblées (79). Elle permet d'augmenter la prolifération et la différenciation des ostéoblastes, la formation de collagène de type I et la synthèse d'ATP.

Une étude évaluant la combinaison de PRF et de la biophotomodulation dans le traitement des ONBP été réalisée in vivo chez le rat (80).

Protocole :

- Injection d'acide zoledronique pendant 6 semaines chez le rat puis extraction d'une molaire mandibulaire
- Réalisation d'une résection chirurgicale de la zone nécrotique et mise en place d'une membrane de A-PRF ou de L-PRF 8 semaines après l'avulsion
- Biophotomodulation (diode laser à 808 nm – onde continue) au 1<sup>er</sup>, 3<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup>, 7<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> jour post-op
- Euthanasie au 30<sup>ème</sup> jour après la dernière séance de biophotomodulation

La résection de la lésion nécrotique ne peut pas à elle seule garantir la cicatrisation complète de la plaie. L'analyse histologique des plaies traitées par cette association montre un nombre statistiquement plus important d'ostéocytes et moins de lacunes vides, la densité osseuse est également plus importante. La totalité des fistules externes et internes a cicatrisé, et 6 cas sur 7 ont une cicatrisation de la muqueuse très satisfaisante.

On peut conclure à un effet synergique du PRF et de la biophotomodulation, la stimulation du laser semble activer les plaquettes du PRF.

La combinaison de PRF et de biophotomodulation pourrait être un traitement de choix des ONBP, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'utilisation de A-PRF et de L-PRF lorsqu'ils sont combinés à la BPM.

## 2) Ostéoradionécrose des mâchoires (ORN)

### a) *Définition et classification*

L'ostéoradionécrose est une nécrose osseuse secondaire à la radiothérapie de la tête et du cou, elle est définie comme l'os irradié exposé qui ne guérit pas sur une période de 3 mois sans aucun signe de tumeur persistante ou récurrente (81). Tout comme les ostéochimionécroses, elles sont généralement déclenchées par la manipulation des tissus mous et durs, comme l'extraction dentaire et les traumatismes.

Il n'existe pas de classification officielle des stades d'ORN mais Notani a tenté de les classer selon le degré d'os atteint (82) :

- Grade I : nécrose confinée à l'os alvéolaire
- Grade II : nécrose touchant l'os alvéolaire et l'os mandibulaire mais ne dépassant pas le canal mandibulaire
- Grade III : extension de la nécrose dans la mandibule jusqu'au canal mandibulaire, ou fracture spontanée ou fistule cutanée

Les ORN sont plus fréquentes à la mandibule, le risque d'apparition d'une ORN est majoré lorsque l'irradiation est supérieure à 60Gy ou si la radiothérapie est associée à une chimiothérapie (81).

La nécrose serait due à une fibrose des tissus irradiés, cette théorie développée par Dalanian et Lefaix est la *fibroatrophic theory*. La diminution des capacités de dégradation des tissus irradiés, le déclin des cellules ostéoformatrices et la mauvaise vascularisation induite par les radiations conduisent tous à un tissu nécrotique sensible à partir d'un simple traumatisme.

### b) *Prévention de l'ORN*

Le chirurgien-dentiste doit être particulièrement vigilant lors des interventions chirurgicales chez les patients à risque, une antibioprophylaxie adaptée et une asepsie minutieuse doivent être mises en place. La prévalence d'ORN après une avulsion chez les patients irradiés est de 2 à 18% (81). La réalisation d'un examen clinique et radiologique méticuleux avant le début de la radiothérapie est indispensable. Une fenêtre de cicatrisation de 15 à 21 jours doit être mise en place entre les avulsions et le début de la radiothérapie, pour s'assurer de la cicatrisation de l'alvéole avant le début du traitement (82).

Un comblement de l'alvéole à l'aide d'une membrane de L-PRF ou de A-PRF a été proposé pour ne pas laisser l'os à nu et ainsi limiter le risque de nécrose. Néanmoins, le L-PRF n'a pas montré d'effet positif pour la prévention des ORN après une extraction dentaire chez les patients à risque par rapport à un protocole standard associant chirurgie résectrice et traitement médicamenteux (83).

L'utilisation du PRF pourrait également être alliée à un traitement médicamenteux pour amplifier ses propriétés.

Une étude de cas, conduite par Vorakulpipa (81), met en évidence l'absence de douleur, une cicatrisation précoce de la muqueuse à 2 semaines et une couverture complète de la plaie à 2 mois lorsque le A-PRF est associé au tocophérol et à la pentoxifylline. Cette étude montre des effets positifs intéressants mais ayant été réalisée sur un patient unique, elle nécessite d'autres recherches pour valider son intérêt dans la prévention des ORN chez les patients irradiés.

#### *c) Prise en charge des patients atteints d'ORN*

L'innocuité des matériaux utilisés chez ces patients est d'autant plus importante qu'ils présentent un défaut de cicatrisation du fait de la radiothérapie associé à un risque plus important de développer une nouvelle tumeur car les cellules tumorales ont des réactions prolifératives plus importantes (4).

##### Protocole :

- Séquestromie : exérèse du tissu nécrotique jusqu'à l'os sain/qui saigne
- Couverture du défaut osseux par un lambeau muqueux
- Couverture antibiotique

Les lésions les plus avancées peuvent nécessiter une reconstruction des volumes osseux, ils peuvent être reconstruits à l'aide d'une greffe osseuse provenant du tibia. Ces interventions présentent une morbidité très importante (82).

A ce jour, aucune étude randomisée n'a été développée pour conclure à un réel effet positif du PRF dans le traitement des ORN, seuls quelques rapports de cas existent. Le premier rapport de cas montrant une cicatrisation d'ORN date de 2020 (par Maluf et al) : le L-PRF serait plus efficace que le PRP dans la cicatrisation de ces lésions. Il est également plus facile à produire et à manipuler mais également moins cher. Cet avantage du L-PRF par rapport au PRP pourrait être lié à ses propriétés angiogéniques et antimicrobiennes (84).

Le patient présenté par Chen et Chang souffrait d'une ORN de grade III et il montre aussi une cicatrisation complète de la muqueuse à 3 semaines et le suivi radiologique permet d'affirmer que l'os cicatrise correctement à 10 mois.

D'autres auteurs ont tenté de combiner l'effet du PRF avec d'autres traitements : la simvastatine permettrait d'améliorer la cicatrisation osseuse grâce à son effet sur les BMP-2 et le VEGF. Présentée sous forme de poudre, elle peut être directement intégrée dans le PRF, le gel ainsi formé peut être mis en place sur la zone nécrosée qui a été débridée puis il est suturé pour augmenter sa stabilité. A la 9<sup>ème</sup> semaine : la cicatrisation muqueuse et alvéolaire était suffisante pour envisager une réhabilitation prothétique (85).

Certains patients subissent plusieurs interventions chirurgicales dans le cadre du traitement des ORN : un récent rapport de cas fait état de la combinaison du PRF et d'une greffe autologue de graisse. Les intérêts des diverses cellules retrouvées dans ces biomatériaux sont ainsi conjugués. Elle a permis d'améliorer la vascularisation et d'obtenir une cicatrisation complète de la muqueuse à 3 mois. Cependant, la greffe libre de graisse permet uniquement de recouvrir l'os exposé, elle ne permet pas d'améliorer le volume osseux (86).

La littérature évaluant l'efficacité du PRF dans le traitement des ORN est rare et limitée à des études de cas. Elle montre cependant des résultats intéressants et l'effet du PRF nécessite donc d'être plus exploré (82).

## V. Applications du PRF en endodontie régénératrice

### 1) Généralités sur la Dent Permanente Immature (DPI)

Majoritairement utilisé lors de prises en charge chirurgicales, de nouvelles applications du PRF apparaissent dans le cadre des traitements conservateurs. Chez l'enfant et le jeune adolescent, une nécrose dentaire peut bloquer la croissance apicale, elles peuvent notamment être provoquées par un traumatisme ou par une carie.

La Dent Permanente Immature (DPI) se caractérise par des parois radiculaires fines et divergentes, et par un apex ouvert. A la suite de la nécrose du complexe dentino-pulpaire, la dent reste fixée dans son état immature, elle conserve donc les caractéristiques morphologiques citées précédemment. L'absence de fermeture du foramen apical entraîne un risque important de dépassement de produit de désinfection ou de produit d'obturation, qui aurait un effet cytotoxique sur le péri-apex.

Ces dents peuvent être prises en charge grâce à une apexification, qui a pour objectif d'obtenir un scellement apical afin de faciliter le traitement orthograde ultérieur, ou grâce à une revascularisation, qui est une néovascularisation visant à régénérer le complexe dentino-pulpaire pour permettre la reprise du développement radiculaire et la fin de l'édification apicale.

### 2) Utilisation du PRF en endodontie régénératrice

#### *a) Intérêts du PRF dans les régénérations endodontiques*

Les traitements conventionnels sont associés à d'importants risques d'échec liés à une reprise infectieuse ou à une fracture radiculaire : l'utilisation du PRF a ainsi été développée. En effet, les cytokines présentes dans le PRF jouent un rôle important dans l'angiogenèse et dans la stimulation du système immunitaire ce qui favorise la régénération de la pulpe dentaire. Parmi les cytokines présentes dans le PRF, on trouve notamment :

- Le TGF- $\beta$  qui accélère la dentinogénèse en stimulant l'activité des odontoblastes
- Les leucocytes et les lymphocytes qui inhibent les cascades inflammatoires
- Le VEGF qui favorise l'angiogenèse.

La matrice de fibrine qui constitue le PRF joue aussi un rôle prédominant dans le succès des régénérations endodontiques :

- Elle favorise la migration des neutrophiles
- Elle augmente l'expression des TCD 11c et CD 18 dont on trouve des récepteurs sur les cellules endothéliales
- Elle module la colonisation du canal par les macrophages

Les cas cliniques réalisés ont montré une croissance radiculaire, l'épaississement des parois dentinaires et la formation du foramen apical. Au bout de 15 mois, la dent présente un test au froid positif de même pour le test électrique (87),(88).

### *b) Protocole*

Le traitement se déroule en deux séances thérapeutiques.

La **première séance** a pour objectif la décontamination du canal sous digue. Après ouverture de la chambre pulpaire, on réalise l'exérèse de la pulpe nécrosée avec une lime manuelle en irriguant abondamment le canal avec une solution d'hypochlorite. Le canal est ensuite séché à l'aide de pointes de papier stériles. Pour parfaire la décontamination du canal, une double pâte antibiotique peut être mise en place dans le canal et un Cavit obture provisoirement la couronne dentaire.

La **deuxième séance** est exécutée 3 semaines après, elle ne sera réalisée qu'en l'absence totale de symptôme à la percussion et à la palpation.

Après rinçage sous digue de la pâte antibiotique, la décontamination du canal à l'aide d'EDTA et de NaCl et le séchage avec des pointes de papier stériles, on introduit une membrane de PRF sous la jonction amélo-cémentaire. Un bouchon de MTA est ensuite formé avant la mise en place d'une obturation coronaire définitive étanche.

Il reste indispensable de contrôler régulièrement l'absence de symptômes, la vitalité pulpaire et le développement radiculaire.

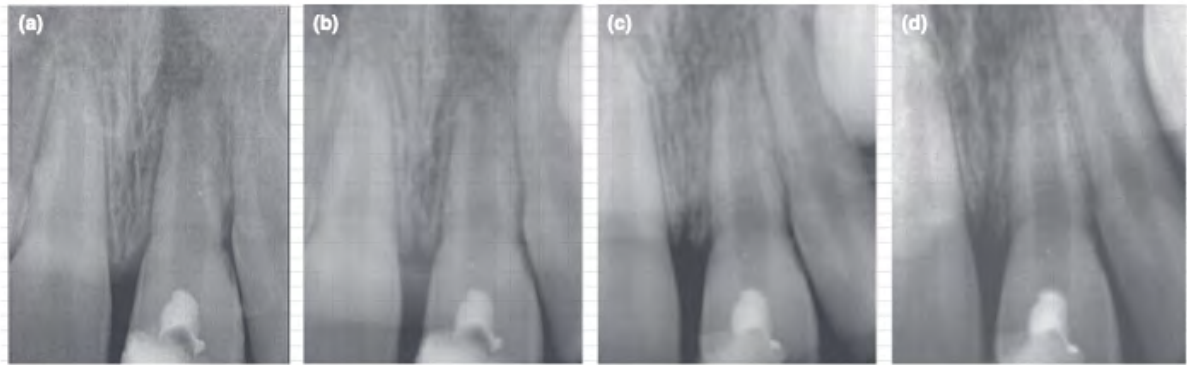


Fig. 14 (de gauche à droite) : (a) radiographie post-opératoire (b) contrôle à 12 mois (c) contrôle à 24 mois (d) contrôle à 36 mois

### 3) Traitement des perforations endodontiques

La perforation iatrogénique du plancher pulpaire est la deuxième cause d'échec des traitements endodontiques (89). Elle induit une perte d'intégrité radulaire et du parodonte adjacent, l'inflammation chronique associée provoquant une perte irréversible d'os, de dent et d'attache. Les perforations sont généralement d'origine iatrogène mais elles peuvent aussi être la conséquence d'une carie ou d'une résorption. Le pronostic dépend de la taille de la perforation et du délai de prise en charge, mais également de la possibilité d'obtenir une cavité étanche et de la biocompatibilité des matériaux utilisés.

Aucune étude randomisée utilisant le PRF dans les régénérations endodontiques n'existe à ce jour, seule une étude de cas a été proposée (89).

Protocole proposé :

Séance 1 : traitement ou retraitement endodontique sous digue, désinfection des canaux avec un mélange de chlorhexidine à 2% et de solution saline

Séance 2 : lambeau muco-périosté permettant d'accéder à la lésion parodontale, comblement de la lésion avec un mélange de PRF et de particules d'os, recouvrement du site chirurgical avec une membrane de PRF  
Réparation de la perforation à l'aide de MTA

## CONCLUSION

Le PRF est un biomatériau autologue facile à obtenir, à manipuler et économique. L'intérêt principal de ce concentré plaquettaire réside dans l'absence d'adjonction d'anticoagulant ou de thrombine bovine qui étaient présents dans les concentrés plaquettaires précédents comme le PRP. Sa composition naturellement riche en fibrine et en facteurs de croissance fournit au site chirurgical une matrice et les éléments favorisant la cicatrisation.

De nombreuses utilisations en chirurgie orale sont d'ores et déjà approuvées. Il va améliorer les reconstructions osseuses dans le cadre des traitements implantaires et prothétiques afin de restaurer la fonction et l'esthétique.

De nouvelles applications émergent dans les traitements conservateurs, le PRF est alors utilisé dans le but de conserver la dent plus longtemps sur l'arcade et de repousser le recours à l'avulsion dans le respect du gradient thérapeutique. Le PRF semble être particulièrement intéressant pour la régénération du contenu canalaire sur les dents permanentes immatures nécrosées. Cependant, le manque de preuves ne permet pas à ce jour de conclure à un réel effet du PRF dans ces traitements.

D'autres dérivés du PRF continuent à voir le jour, parmi eux le lysat plaquettaire semble particulièrement intéressant. Ce dérivé est produit à partir du cytoplasme des plaquettes qui ont été détruites. Il présente une très bonne biocompatibilité in-vitro et son emploi dans les techniques de régénération pourrait donc être particulièrement prometteur.

Vu le président du jury  
28/08/2023



Vu le directeur de thèse  
21/08/2023





## Bibliographie

1. Tan WL, Wong TLT, Wong MCM, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin Oral Implants Res.* févr 2012;23:1-21.
2. Thompson DF, Letassy NA, Thompson GD. Fibrin Glue: A Review of its Preparation, Efficacy, and Adverse Effects as a Topical Hemostat. *Drug Intell Clin Pharm.* déc 1988;22(12):946-52.
3. Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: A review and author's perspective. *J Cutan Aesthetic Surg.* 2014;7(4):189.
4. 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.
5. Fujioka-Kobayashi M, Katagiri H, Kono M, Schaller B, Zhang Y, Sculean A, et al. Improved growth factor delivery and cellular activity using concentrated platelet-rich fibrin (C-PRF) when compared with traditional injectable (i-PRF) protocols. *Clin Oral Investig.* déc 2020;24(12):4373-83.
6. Giuseppe Lippi\* and Emmanuel J. Falavero. Laboratory hemostasis: from biology to the bench. *Clin Chem Lab Med.* 2018 Jun 27;56(7):1035-1045.
7. Holinstat M. Normal platelet function. *Cancer Metastasis Rev.* 2017 Jun;36(2):195-198
8. Valera MC. Cours sur la coagulation.
9. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry.* 1 oct 1991;30(43):10363-70.
10. Thomas T, Martin A, Lafage-Proust MH. Physiologie du tissu osseux. *EMC - Appar Locomoteur.* janv 2008;3(1):1-16.
11. Masson-Regnault E, Fénelon M, Catros S. La cicatrisation osseuse en chirurgie orale. *Réal Clin.* 15 mars 2016;(1):37-43.
12. Brennan M. Fibrin glue. *Blood Rev.* déc 1991;5(4):240-4.
13. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* mars 2009;27(3):158-67.

14. Miron RJ, Dham A, Dham U, Zhang Y, Pikos MA, Sculean A. The effect of age, gender, and time between blood draw and start of centrifugation on the size outcomes of platelet-rich fibrin (PRF) membranes. *Clin Oral Investig*. mai 2019;23(5):2179-85.
15. 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.
16. Dohan Ehrenfest DM, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte MP, Charrier JB. In vitro effects of Choukroun's PRF (platelet-rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes, and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. sept 2009;108(3):341-52.
17. Li X, Yao J, Wu J, Du X, Jing W, Liu L. Roles of PRF and IGF-1 in promoting alveolar osteoblast growth and proliferation and molecular mechanism. *Int J Clin Exp Pathol*. 1 juill 2018;11(7):3294-301.
18. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol*. déc 2014;40(6):679-89.
19. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone Morphogenetic Proteins. *Growth Factors*. déc 2004;22(4):233-41.
20. Choukroun J, Ghanaati S, Simonpieri A, Benkiran R, Adda S, Caccianiga G, et al. Advanced Platelet Rich Fibrin ou A-PRF : un nouveau « gold standard » dans les concentrés sanguins? *Lett Stomatol [Internet]*. sept 2013;(59).
21. O'Connell SM. Safety Issues Associated With Platelet-Rich Fibrin Method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. mai 2007;103(5):587.
22. Bhattacharya H, Gummaluri S, Astekar M, Gummaluri R. Novel method of determining the periodontal regenerative capacity of T-PRF and L-PRF: An immunohistochemical study. *Dent Med Probl*. 9 juin 2020;57(2):137-44.
23. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg*. juill 2013;51(5):438-43.
24. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Yaprak E, Toker H, et al. A Novel Platelet Concentrate: Titanium-Prepared Platelet-Rich Fibrin. *BioMed Res Int*. 2014;2014:1-7.
25. Varela HA, Souza JCM, Nascimento RM, Araújo RF, Vasconcelos RC, Cavalcante RS, et al. Injectable platelet rich fibrin: cell content, morphological, and protein characterization. *Clin Oral Investig*. mars 2019;23(3):1309-18.

26. Mourão CF de AB, Valiense H, Melo ER, Mourão NBMF, Maia MDC. Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Colégio Bras Cir.* déc 2015;42(6):421-3.
27. Thanasrisuebwong P, Kiattavorncharoen S, Surarit R, Phruksaniyom C, Ruangsawasdi N. Red and Yellow Injectable Platelet-Rich Fibrin Demonstrated Differential Effects on Periodontal Ligament Stem Cell Proliferation, Migration, and Osteogenic Differentiation. *Int J Mol Sci.* 21 juill 2020;21(14):5153.
28. Société Française de Chirurgie Orale. Gestion péri-opératoire des patients traités par antithrombotiques en chirurgie orale. 2015.
29. Brancaccio Y, Antonelli A, Barone S, Bennardo F, Fortunato L, Giudice A. Evaluation of local hemostatic efficacy after dental extractions in patients taking antiplatelet drugs: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig.* mars 2021;25(3):1159-67.
30. Sammartino G, Ehrenfest DMD, Carile F, Tia M, Bucci P. Prevention of Hemorrhagic Complications After Dental Extractions Into Open Heart Surgery Patients Under Anticoagulant Therapy: The Use of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin. *J Oral Implantol.* 1 déc 2011;37(6):681-90.
31. Yang S, Li Y, Liu C, Wu Y, Wan Z, Shen D. Pathogenesis and treatment of wound healing in patients with diabetes after tooth extraction. *Front Endocrinol.* 23 sept 2022;13:949535.
32. Alrayyes Y, Aloraini S, Alkhalaf A, Aljasser R. Soft-Tissue Healing Assessment after Extraction and Socket Preservation Using Platelet-Rich Fibrin (PRF) in Smokers: A Single-Blinded, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Diagnostics.* 3 oct 2022;12(10):2403.
33. Asmael HM, Jamil FA, Hasan AM. Novel Application of Platelet-Rich Fibrin as a Wound Healing Enhancement in Extraction Sockets of Patients Who Smoke: *J Craniofac Surg.* nov 2018;29(8):e794-7.
34. Srirangarajan S, Sindhu V, Prabhu S, Rao R, Rudresh V. Does Cigarette Smoking Induce Changes in Biologic and Mechanical Properties of Platelet-Rich Fibrin Membranes? *Int J Periodontics Restorative Dent.* nov 2021;41(6):e213-21.
35. Starzyńska A, Kaczoruk-Wieremczuk M, Lopez MA, Passarelli PC, Adamska P. The Growth Factors in Advanced Platelet-Rich Fibrin (A-PRF) Reduce Postoperative Complications after Mandibular Third Molar Odontectomy. *Int J Environ Res Public Health.* 18 déc 2021;18(24):13343.
36. Van der Weijden F, Dell'Acqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review. *J Clin Periodontol.* déc 2009;36(12):1048-58.
37. Alrayyes Y, Al-Jasser R. Regenerative Potential of Platelet Rich Fibrin (PRF) in Socket Preservation in Comparison with Conventional Treatment Modalities: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tissue Eng Regen Med.* juin 2022;19(3):463-75.

38. Clark D, Rajendran Y, Paydar S, Ho S, Cox D, Ryder M, et al. Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* avr 2018;89(4):379-87.
39. Girish Kumar N, Chaudhary R, Kumar I, Arora SS, Kumar N, Singh H. To assess the efficacy of socket plug technique using platelet rich fibrin with or without the use of bone substitute in alveolar ridge preservation: a prospective randomised controlled study. *Oral Maxillofac Surg.* juin 2018;22(2):135-42.
40. Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of Platelet-Rich Fibrin on Alveolar Ridge Preservation. *J Craniofac Surg.* juill 2013;24(4):1088-94.
41. Miron RJ, Zucchelli G, Pikos MA, Salama M, Lee S, Guillemette V, et al. Use of platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: a systematic review. *Clin Oral Investig.* juill 2017;21(6):1913-27.
42. Liu R, Yan M, Chen S, Huang W, Wu D, Chen J. Effectiveness of Platelet-Rich Fibrin as an Adjunctive Material to Bone Graft in Maxillary Sinus Augmentation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trails. *BioMed Res Int.* 17 mars 2019;2019:1-10.
43. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part V: Histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* mars 2006;101(3):299-303.
44. 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.
45. Xie H, Xie YF, Liu Q, Shang LY, Chen MZ. [Bone regeneration effect of injectable-platelet rich fibrin (I-PRF) in lateral sinus lift: a pilot study]. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue Shanghai J Stomatol.* févr 2019;28(1):71-5.
46. Chitsazi MT, Dehghani AH, Babaloo AR, Amini S, Kokabi H. Radiographic comparison of density and height of posterior maxillary bone after open sinus lift surgery with and without PRF. *J Adv Periodontol Implant Dent.* 19 janv 2019;10(2):43-9.
47. Aricioglu C, Dolanmaz D, Esen A, Isik K, Avunduk MC. Histological evaluation of effectiveness of platelet-rich fibrin on healing of sinus membrane perforations: A preclinical animal study. *J Cranio-Maxillofac Surg.* août 2017;45(8):1150-7.
48. Xin L, Yuan S, Mu Z, Li D, Song J, Chen T. Histological and Histomorphometric Evaluation of Applying a Bioactive Advanced Platelet-Rich Fibrin to a Perforated Schneiderian Membrane in a Maxillary Sinus Elevation Model. *Front Bioeng Biotechnol.* 26 nov 2020;8:600032.

49. Amaral Valladão CA, Freitas Monteiro M, Joly JC. Guided bone regeneration in staged vertical and horizontal bone augmentation using platelet-rich fibrin associated with bone grafts: a retrospective clinical study. *Int J Implant Dent.* déc 2020;6(1):72.
50. Chenchev IL, Ivanova VV, Neychev DZ, Cholakova RB. Application of Platelet-Rich Fibrin and Injectable Platelet-Rich Fibrin in Combination of Bone Substitute Material for Alveolar Ridge Augmentation - a Case Report. *Folia Med (Plovdiv).* 1 sept 2017;59(3):362-6.
51. Noharet R. Secteur antérieur et implants : défi esthétique. *JPIO.* déc 2014;121-38.
52. Del Corso M, Mazor Z, Rutkowski JL, Ehrenfest DMD. The Use of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin During Immediate Postextractive Implantation and Loading for the Esthetic Replacement of a Fractured Maxillary Central Incisor. *J Oral Implantol.* 1 avr 2012;38(2):181-7.
53. Shahbaz Alam M, Dhiman A, Jain V, Bhutia O, Pruthi G. Vertical Bone Implant Contact Around Anterior Immediate Implants and Their Stability After Using Either Alloplast or L-PRF or Both in Peri-Implant Gap: A Prospective Randomized Trial. *J Maxillofac Oral Surg.* juin 2022;21(2):533-41.
54. Boora P. Effect of Platelet Rich Fibrin (PRF) on Peri-implant Soft Tissue and Crestal Bone in One-Stage Implant Placement: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res* 2015
55. Siegenthaler DW, Jung RE, Holderegger C, Roos M, Hämmerle CHF. Replacement of teeth exhibiting periapical pathology by immediate implants. A prospective, controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* déc 2007;18(6):727-37.
56. Medikeri RS, Meharwade V, Wate PM, Lele SV. Effect of PRF and Allograft Use on Immediate Implants at Extraction Sockets with Periapical Infection —Clinical and Cone Beam CT Findings—. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2018;59(2):97-109.
57. S. Medikeri R, Meharwade V, M. Wate P, V. Lele S. Effect of PRF and Allograft Use on Immediate Implants at Extraction Sockets with Periapical Infection —Clinical and Cone Beam CT Findings—. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2018;59(2):97-109.
58. EFP, SFPIO. Guide clinique à l'attention des cliniciens. 2019.
59. Shah R, Shah H, Shetty O, Mistry G. A novel approach to treat peri implantitis with the help of PRF. *Pan Afr Med J.* 2017;27.
60. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, et al. Current Knowledge and Perspectives for the Use of Platelet-Rich Plasma (PRP) and Platelet-Rich Fibrin (PRF) in Oral and Maxillofacial Surgery Part 2: Bone Graft, Implant and Reconstructive Surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 1 mai 2012;13(7):1231-56.
61. Hamzacebi B, Oduncuoglu B, Alaaddinoglu E. Treatment of Peri-implant Bone Defects with Platelet-Rich Fibrin. *Int J Periodontics Restorative Dent.* mai 2015;35(3):415-22.

62. Miron RJ, Moraschini V, Fujioka-Kobayashi M, Zhang Y, Kawase T, Cosgarea R, et al. Use of platelet-rich fibrin for the treatment of periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* mai 2021;25(5):2461-78.
63. Pitzurra L, Jansen IDC, Vries TJ, Hoogenkamp MA, Loos BG. Effects of L-PRF and A-PRF+ on periodontal fibroblasts in in vitro wound healing experiments. *J Periodontal Res.* avr 2020;55(2):287-95.
64. Castro AB, Meschi N, Temmerman A, Pinto N, Lambrechts P, Teughels W, et al. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part A: intra-bony defects, furcation defects and periodontal plastic surgery. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* janv 2017;44(1):67-82.
65. Garabetyan J. Les lésions inter-radicales en parodontologie. *Inf Dent.*
66. Bajaj P, Pradeep AR, Agarwal E, Rao NS, Naik SB, Priyanka N, et al. Comparative evaluation of autologous platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in the treatment of mandibular degree II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontal Res.* oct 2013;48(5):573-81.
67. 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.* 2016;87(3):281-90.
68. İzol BS, Üner DD. A New Approach for Root Surface Biomodification Using Injectable Platelet-Rich Fibrin (I-PRF). *Med Sci Monit.* 26 juin 2019;25:4744-50.
69. 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.
70. Eren G, Tervahartiala T, Sorsa T, Atilla G. Cytokine (interleukin-1beta) and MMP levels in gingival crevicular fluid after use of platelet-rich fibrin or connective tissue graft in the treatment of localized gingival recessions. *J Periodontal Res.* août 2016;51(4):481-8.
71. Ozsagir ZB, Saglam E, Sen Yilmaz B, Choukroun J, Tunalı M. Injectable platelet-rich fibrin and microneedling for gingival augmentation in thin periodontal phenotype: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* avr 2020;47(4):489-99.
72. Madrid C, Jaques B, Bouferrache K, Broome M. ostéonécrose des maxillaires en rapport avec la prise de biphosphonates : que faire? *Rev Médicale Suisse.* 23 mai 2007;112.
73. Blatt S, Krüger M, Kämmerer PW, Thiem DGE, Matheis P, Eisenbeiß AK, et al. Non-Interventional Prospective Observational Study of Platelet Rich Fibrin as a Therapy Adjunctive in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Clin Med.* 28 janv 2022;11(3):682.

74. Park JH, Kim JW, Kim SJ. Does the Addition of Bone Morphogenetic Protein 2 to Platelet-Rich Fibrin Improve Healing After Treatment for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? *J Oral Maxillofac Surg.* juin 2017;75(6):1176-84.
75. Miranda M, Gianfreda F, Raffone C, Antonacci D, Pistilli V, Bollero P. The Role of Platelet-Rich Fibrin (PRF) in the Prevention of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *BioMed Res Int.* 15 mai 2021;2021:1-8.
76. Fortunato L, Bennardo F, Buffone C, Giudice A. Is the application of platelet concentrates effective in the prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. *J Cranio-Maxillofac Surg.* mars 2020;48(3):268-85.
77. Zelinka J, Blahak J, Perina V, Pacasova R, Treglerova J, Bulik O. The use of platelet-rich fibrin in the surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: 40 patients prospective study. *Biomed Pap.* 20 sept 2021;165(3):322-7.
78. Szentpeteri S, Schmidt L, Restar L, Csaki G, Szabo G, Vaszilko M. The Effect of Platelet-Rich Fibrin Membrane in Surgical Therapy of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* mai 2020;78(5):738-48.
79. Klausner G, Bensadoun RJ, Champion A, Benzaquen D, Canova CH, Claren A, et al. État de l'art de la photobiomodulation dans la prise en charge des effets secondaires de la radiothérapie : indications et niveaux de preuve. *Cancer/Radiothérapie.* oct 2021;25(Issues 6-7):584-92.
80. Jamalpour MR, Shahabi S, Baghestani M, Shokri A, Jamshidi S, Khazaei S. Complementarity of surgical therapy, photobiomodulation, A-PRF and L-PRF for management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): an animal study. *BMC Oral Health.* déc 2022;22(1):241.
81. Vorakulpipat P, Suphangul S, Fuangtharnthip P, Ghanaati S, Vorakulpipat C. Combination of Advanced Platelet-Rich Fibrin and Pentoxifylline/Tocopherol as a Novel Preventive Option in Osteoradionecrosis: A Case Report. *Eur J Dent.* févr 2023;17(01):250-4.
82. Harris P, Durand R, Schmittbuhl M, Kabir R. Platelet-rich fibrin as a treatment option for osteoradionecrosis: A literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* juin 2022;123(3):e20-7.
83. Palma Lf, Marcucci M, Remondes Cm, Chambrone L. Leukocyte- and platelet-rich fibrin does not provide any additional benefit for tooth extraction in head and neck cancer patients post-radiotherapy: a randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 2020;e799-804.
84. Maluf G, Caldas RJ, Fregnani ER, Santos PSDS. Leukocyte- and platelet-rich fibrin as an adjuvant to the surgical approach for osteoradionecrosis: a case report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 30 avr 2020;46(2):150-4.

85. Baliga M, Chakraborty S, Kumari T, Tusharbhay DM, Sarkar S. Is there a role for PRF with simvastatin in stage I osteoradionecrosis? *Oral Oncol.* déc 2018;87:177-8.
86. Benjie Law BL, Siti Salmiah Mohd Yunus SSMY, Roszalina Ramli RR. Autogenous free fat graft combined with platelet-rich fibrin heals a refractory mandibular osteoradionecrosis. *Clin Ter.* 20 févr 2020;(2):110-3.
87. Keswani D, Pandey RK. Revascularization of an immature tooth with a necrotic pulp using platelet-rich fibrin: a case report. *Int Endod J.* nov 2013;46(11):1096-104.
88. Ray HL, Marcelino J, Braga R, Horwat R, Lisien M, Khaliq S. Long-term follow up of revascularization using platelet-rich fibrin. *Dent Traumatol.* févr 2016;32(1):80-4.
89. Bains V, Loomba K, Verma K, Nasir A, Bains R. Management of pulpal floor perforation and grade II Furcation involvement using mineral trioxide aggregate and platelet rich fibrin: A clinical report. *Contemp Clin Dent.* 2012;3(6):223.
90. Masson E. Platelet Rich Fibrin (PRF) : un nouveau biomatériau de cicatrisation : Biotechnologies et fibrine, plaquettes et cytokines, aspects immunitaires, implications thérapeutiques. 2e partie : plaquettes et cytokines. *EM-Consulte Implantodontie.* 2004;13(2):99-108.



## Table des illustrations

### Figures

- (1) : illustration issue de doi : [10.1051/mbcb/2003015](https://doi.org/10.1051/mbcb/2003015)
- (2) : illustration issue de @espacesoignant.com
- (3) : illustration issue de (90)
- (4) : illustration issue de PMID : 26221200
- (5) : illustration issue de (4)
- (6) : illustration issue de (4)
- (7) : illustration issue de (15)
- (8) : illustration issue de (18)
- (9) : illustration issue de <https://www.dentiste-republique.fr/chirurgie-et-implants/sinus-lift/>
- (10) : illustration issue de <https://www.globald.com/articles/regeneration-osseuse-guidee/>
- (11) : illustration issue de <https://www.lecourrierdudentiste.com/lepatient/vos-questions/quest-ce-quune-peri-implantite.html>
- (12) : illustration issue de <https://www.idweblogs.com/parodontologie/les-lesions-inter-radiculaires-en-parodontologie/>
- (13) : illustration issue de (69)
- (14) : illustration issue de (88)

## Intérêts des dérivés plaquettaires en chirurgie orale

---

### **RESUMÉ EN FRANÇAIS :**

Depuis 20 ans, un nouveau type de concentré plaquettaire a été développé : le Platelet Rich Fibrin (PRF). Ce nouveau biomatériau autologue a été créé pour remplacer le Platelet Rich Plasma (PRP) du fait de la présence d'anticoagulants et de thrombine bovine dans le protocole de préparation. Le PRF forme un réservoir en facteurs de croissance avec une excellente biocompatibilité. Dans ce travail, nous détaillerons les différents dérivés plaquettaires qui ont précédé le PRF et ses sous-types, puis nous répertorierons leurs applications en chirurgie orale.

---

**TITLE:** THE BENEFITS OF PLATELET DERIVATIVES IN ORAL SURGERY

---

**SUMMARY:** Over the past 20 years, a new type of platelet concentrate has been developed: the Platelet Rich Fibrin (PRF). This new autologous biomaterial has been created to replace the Platelet Rich Plasma (PRP) due to the presence of anticoagulants and bovine thrombin in the preparation protocol. The PRF forms a growth factors reservoir with an excellent biocompatibility. In this work, we will detail the different platelet derivatives that preceded the PRF and his subtypes, then we will list their applications in oral surgery.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Chirurgie dentaire

---

**MOTS-CLÉS :** Biomatériaux, PRF, chirurgie orale, implantologie, parodontologie

---

**INTITULÉS ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :** Université Toulouse III – Paul Sabatier - Faculté de chirurgie dentaire, 3 chemin des Maraichers 31062 Toulouse Cedex

---

**Directeur de thèse :** Docteur PAGES Paul