كليـــــــة الـطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2017

Thèse N°043

L'apport de l'injection du PRP dans les séquelles de cicatrices cutanées de la face

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 11/04/2017

PAR

Mlle. Dounia BERRADA EL AZIZI

Née le 17 Janvier 1992 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

PRP – Centrifugation – Plaquettes – Facteurs de croissance

Cicatrice cutanée – Face – Séquelles

JURY

Mme.	N. MANSOURI HATTAB Professeur de Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale	PRÉSIDENTE
M.	A. ABOUCHADI Professeur agrégé de Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale	RAPPORTEUR
M.	M. CHAKOUR Professeur d'Hématologie	JUGES
M.	M. AIT AMEUR Professeur agrégé d'Hématologie	
M.	M.D. EL AMRANI Professeur agrégé de Chirurgie plastique – Anatomiste	

قَالُوا۟ سُبْحَٰنَكَ لَا عِلْمَ لَنَآ إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَآ ۖ إِنَّكَ أَنتَ ٱلْعَلِيمُ ٱلْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

(سورة البقرة)

Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dés sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948

LISTE
DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino-laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SARF Ismail	Urologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUHAIR Said	Microbiologie

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie

ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HADEF Rachid	Immunologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatologie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation

BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anésthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénéque
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatologie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie

BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie-embyologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		

DÉDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut…

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

l'amour, le respect, la reconnaissance.

Aussi c'est tout simplement que je dédie cette thèse…

A MON TRES CHER ET ADORABLE PERE ABDELJOUAD BERRADA EL AZIZI

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études. Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel. Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin. En ce jour ta fille espère réaliser l'un de tes plus grands rêves et couronner tes années de sacrifices et d'espoir. Ce travail est ton œuvre, toi qui m'a donné tant de choses et tu continues à le faire, sans jamais te plaindre. J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour que tu nous as offert, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce mémoire y contribuera en partie.

A MA TRES CHERE ET ADORABLE MERE ILHAM OUKILI

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence par son intarissable tendresse, à la personne qui m'a tout donné sans compter. Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin. Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour. Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements. Tu n'a pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect. Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime maman…

A MA TRES CHERE GRANDE SŒUR NARJIS, A SON TENDRE MARI YASSINE ET A MES ADORABLES NEVEUX D'AMOUR MIMINETTE ET LILOU

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement. Puisse nos fraternels liens se pérenniser et consolider encore. Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage, de confiance et de patience. Je remercie spécialement NARJIS de m'avoir servie de modèle de sœur exemplaire à suivre. J'implore DIEU qu'il vous apporte bonheur, amour et que vos rêves se réalisent à travers mimi et lilou.

A MON TRES CHER FRERE MEHDI ET SON ADORABLE FEMME FOUZIA

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous. Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine d'amour, de bonheur, de santé et beaucoup d'enfants joyeux comme vous.

A MON TRES CHER FRERE YOUNES ET SON ADORABLE FEMME NIAMA

Vous qui m'avez toujours soutenu et encouragé. Voila le jour que vous avez attendu plus impatiemment que moi et sera l'occasion de partager une joie avec votre complicité habituelle. J'ai le grand plaisir de vous dédier ce modeste travail. Que Dieu vous apporte bonheur et satisfaction et des jumeaux adorables tout comme vous et que votre amour à moi ne cesse de grandir.

A MA PETITE PERLE RANIA

Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour toi. Je te remercie, pour ton support et tes encouragements, et je te dédie ce travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble. Puisse DIEU, le tout puissant, te préserver du mal, te combler de santé et de bonheur et te tracer le chemin que tu souhaites. Tu es la joie de ma vie.

A LA PLUS DOUCE NEZHA

A la fleur de ma vie. Ton amour est un don de DIEU. Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi. Dans tes yeux, j'ai toujours pu lire de la tendresse. Tu m'as toujours soutenu, compris et réconforté. Merci pour ta tendresse, ton attention, ta patience et tes encouragements. Puisse DIEU te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et te procurer une longue vie pour son service. JE T'AIME

A MES GRAND-MERES HAJJA FATMA BENHAYOUN ET HAJJA MEFTAHA EL FILALI EL ANSARI

Pour votre amour, vos prières et vos encouragements qui m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Vous êtes pour moi une source inépuisable de sagesse. Il y a tant de chaleur dans la bonté de vos cœurs. Je vous aime énormément et je suis vraiment très fière d'être votre petite fille. J'implore Dieu pour qu'il vous garde en bonne santé et qu'il nous permette de profiter de votre présence à nos côtés.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS PERES HAJ ABDELOUAHED BERRADA EL AZIZI ET HAJ SIMOHAMED OUKILI

Le destin ne m'a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur avec vous et pour cueillir vos bénédictions interminables mais je sais que si vous étiez parmi nous, vous aurez été heureux et fiers. Que vos âmes reposent en paix. Que dieux tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde.

A TOUS MES ONCLES ET MES TANTES
A TOUS MES ADORABLES COUSINS ET COUSINES
A TOUS LES MEMBRES DE LA FAMILLE BERRADA EL AZIZI ET OUKILI
PETITS ET GRANDS

J'aurais aimé vous rendre hommage un par un en témoignage de mon attachement et de ma grande considération. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer. Tous mes vœux de bonheur et de santé…

A LA MEMOIRE DE MA TRES CHERE COUSINE ET AMIE RADIA BERRADA EL AZIZI

J'aurais tant aimé que tu sois parmi nous ma chérie, tu m'as tellement manquée. Tu habiteras toujours dans le plus profond de mon cœur. Que ton âme si angélique repose en paix.

A MES GRANDS AMIS ET CONFRERES

En tête de liste: Sara Bouchrit, Meryem Bougadoum, Zeynab Charafi, Rania et Chadine Rada et aussi Fadwa Jaafari, Hajar, El Ghali, Koussay, Chihab, Hassan, Basma, Anas, Chaimae, Nada, Kawtar et Youssef, Ibtissam… etc

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements et votre aide. J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée. Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.

A MES FORMIDABLES COMPAGNONS D'ENFANCE ET ETERNELS

Soufia Mengade, Sara Morad, Mariam Rahali, Kniza Oudghiri, Rim et Camilia Skalli et aussi Ines et Bahia Muller, Amine et Hamza Er-rouane

En témoignage de nos moments de liesse, de fraternité et d'amour et des épreuves difficiles qu'on a pu surmonter et de tout ce qu'on a partagé ensemble. Votre soutien moral et votre compréhension ont toujours été présents aux moments les plus difficiles. Que nos liens restent toujours solides et que DIEU nous apporte bonheur et nous aide à réaliser tous nos vœux. Je vous aime

A YASSINE FATH EL KHIR

Après des heures d'hésitation, je décide de te laisser en dernier parce que tu fais partie de tous les groupes précédents. Merci pour tout!

Dédicaces spéciales à l'équipe de chirurgie maxillo-faciale et plastique HMA

Pr. Abouchadi Abdeljalil

Dr. Nassimsabah Taoufik

A tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur

REMERCIEMENTS

Louange à DIEU tout puissant, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

A NOTRE CHER MAITRE ET PRESIDENTE DE THESE Mme LE PROFESSEUR

NADIA MANSOURI HATTAB

Professeur en stomatologie et chirurgie maxillo-faciale– CHU Mohammed VI

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse. Nous avons eu la chance et le privilège de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect. Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté. Veuillez, Cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect pour avoir guidé les premiers pas de ma carrière.

A NOTRE CHER MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE MR LE PROFESSEUR

ABDELJALIL ABOUCHADI

Professeur agrégé en chirurgie maxillo-faciale et plastique – Hôpital militaire Avicenne

Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant cet excellent sujet de travail. Les conseils fructueux que vous nous avez prodigué ont été très précieux, nous vous en remercions. Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grand estime et profond respect. Veuillez trouver ici, cher maitre, l'assurance de notre reconnaissance et notre profonde admiration.

A NOTRE CHER MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR

MOHAMED CHAKOUR

Professeur d'hématologie– Hôpital militaire Avicenne

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Votre parcours professionnel, votre compétence incontestable, votre charisme et vos qualités humaines font de vous un grand professeur et nous inspirent une grande admiration et un profond respect. Permettez nous, Cher Maître de vous exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude.

A NOTRE CHER MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR

MUSTAPHA AIT AMEUR

Professeur agrégé en hématologie– Hôpital militaire Avicenne

Vous nous faite un grand honneur de siéger au sein de notre respectable jury. Nous sommes très reconnaissants de la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Nous avons apprécié votre rigueur, votre gentillesse et nous vous portons une grande considération pour vos qualités humaines et votre compétence professionnelle. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.

A NOTRE CHER MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR LE PROFESSEUR

MOULAY DRISS EL AMRANI

Professeur agrégé de chirurgie réparatrice et plastique - Anatomiste

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vous êtes un homme de science et un médecin attentif au bien être de ses patients. C'est avec sincérité que nous vous exprimons notre admiration pour le professeur, mais aussi pour l'homme que vous êtes. Veuillez trouver dans ce travail, Cher Maître, l'expression de notre estime et de notre considération.

A tous mes Professeurs de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech

Une thèse est le fruit de plusieurs années d'études et je ne saurais oublier dans mes dédicaces l'ensemble de mes professeurs et maîtres qui ont contribué de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.

A tout le personnel de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

A tous ceux qui ont aidé de loin ou de près à l'élaboration de ce travail.

LISTE DES ABREVIATIONS

PRP	:	Plasma riche en plaquettes
PDGF	:	Platelet derived growth factor = Facteur de croissance dérivé des plaquettes
TGF-B	:	Transforming growth factor bêta = Facteur de croissance transformant bêta
VEGF	:	Vascular endothelial growth factor = Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VEGFR	:	Receptor of vascular endothelial growth factor = Récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
IGF-1	:	Insulin-like growth factor
FGF	:	Fibroblast growth factor = Facteur de croissance des fibroblastes
EGF	:	Epidermal growth factor = Facteur de croissance epidermique
HMA	:	Hôpital militaire Avicenne
CDA	:	Acide Citrate Dextrose
EDTA	:	Ethylène diamine tétraacétique = Acide éthylène-diamine-tétraacétique acide édétique
PLQ	:	Plaquettes
GB = WBC	:	Globule blanc = White blood cells
GR = RBC	:	Globule rouge = Red blood cells
PNN	:	Polynucléaires neutrophiles
PPP	:	Plasma pauvre en plaquettes
HRS	:	Heures
EVA	:	Echelle visuelle analogique
AVP	:	Accident de la voie publique
PF-4	:	Platelet factor-4 = facteur plaquettaire
IL-1	:	Interleukine-1
TNF	:	Tumor necrosis factor = facteur de nécrose tumorale

NO	:	Monoxyde d'azote
MCG	:	May Grunwald Giemsa
GM- CSF	:	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
NGF	:	Nerve growth factor
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine
RCF = G	:	Force centrifuge relative
Système PCCS	:	The power and communication conversation system
CMT	:	Concentré des médiateurs de thrombocytes
FDA	:	Food and drug adminitration
CPS	:	Concentré de plaquettes standards
CPA	:	Concentré de plaquettes d'aphèrese
CTAD	:	Citrate theophylline adenosine dipyramidale
MTP	:	Massage transversal profond
AINS	:	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ClotCa	:	Sang coagulé activé par le calcium
ClotTH	:	Sang coagulé active par le calcium et la thrombine
COX1-2	:	Cyclo-oxygénase 1-2
PGE2	:	Prostaglandine E2
MEC	:	Matrice extra cellulaire
ADN	:	Acide désoxyribonucleique
LP-PRP	:	Leukocyte poor-platelet rich plasma= Plasma riche en plaquettes pauvre en leucocytes
LR-PRP	:	Leukocyte rich-platelet rich plasma= Plasma riche en plaquettes et riche en leucocytes
AFA	:	Autologus fibrin adhesive=Fibrine adhésive autologue
NCBI	:	National Center for Biotechnology Information
NLD	:	Nécrose lipoïdique du diabétique
Mm	:	Millimètres

TABLE DES FIGURES

Figure 1 - Hémogramme avant et après centrifugation (sang entier à droite-PRP à gauche)

Figure 2 - Répartition des patients selon le sexe

Figure 3 - Répartition selon la distribution géographique

Figure 4 - Répartition des étiologies chez les adultes

Figure 5 - Répartition des étiologies chez les hommes

Figure 6 - Répartition des étiologies chez les femmes

Figure 7 - Comparaison des étiologies entre les hommes et les femmes

Figure 8 - Répartition des étiologies chez les enfants

Figure 9 - Répartition selon la topographie des cicatrices

Figure 10 - Répartition selon la forme des cicatrices

Figure 11- Répartition selon la couleur des cicatrices

Figure 12- Comparaison entre les plaquettes dans le sang total et dans le PRP

Figure 13 - Coupe histologique de la peau [7]

Figure 14 - Topographie de la face [12]

Figure 15 - Phase inflammatoire et vasculaire de la cicatrisation [17]

Figure 16 - Phase du bourgeonnement de la cicatrisation [17]

Figure 17 - L'évolution du processus cicatriciel [17]

Figure 18 - Les étapes de maturation des cellules sanguines [19]

Figure 19 - Différenciation du mégacaryocyte en plaquettes[19]

Figure 20 - Différence de concentration plaquettaire entre le sang total et le PRP [30]

Figure 21- Premières découvertes de facteur de croissance par LEVI-MONTALCINI(NGF) ET COHEN (EGF)[1]

Figure 22 - Volume et densité des composants sanguins

Figure 23 - Séparation des constituants du sang selon leur taille et leur masse[23]

Figure 24 - Les étapes de préparation du PRP [33]

Figure 25 - Comparaison de cinq techniques de préparation du PRP [41]

Figure 27- Chambre de centrifugation du protocole SmartPrep®[25]

Figure 28 - Préparation à la centrifugation (A). Obtention de trois couches distinctes (B)

Figure 29 - Aspiration du PPP (A) puis recueillement du mélange PRP-hématies (B)[25]

Figure 30 - Centrifugeuses Spectrafuge 6C® (gauche) et PlasmaPrep® (droite) [45]

Figure 31- Protocole sans centrifugation ATR du laboratoire Curasan®[47]

Figure 32 - Comparaison de la concentration en plaquettes obtenue après simple ou double centrifugation[50]

Figure 33 - Observation des plaquettes en microscope après simple centrifugation (gauche) et double centrifugation (droite)[50]

Figure 35- Préparation du PRGF [25]

Figure 36 - Forme gel obtenue après activation[25]

Figure 37 - Dosage de six facteurs de croissance[26]

Figure 38 - Dosage de trois cytokines anti-inflammatoires[26]

Figure 39 - Dosage de trois cytokines pro-inflammatoires[26]

Figure 40 - Concentration en HGF dans le sang du lapin blessé (WB) et dans le PRP issu de ce sang[83]

Figure 41- Effets du traitement par PRP (A) et HGF (B) sur l'expression des gênes de COX-1 et COX-2 des cellules tendineuses en culture[83]

Figure 42- Effets du traitement par PRP (A) et HGF (B) sur la production de PGE2 par les cellules tendineuses en culture[83]

Figure 43 - Numération plaquettaire dans le sang de la souris blessée (WB), le PRP et le PPP issus de ce sang[83]

Figure 44 - Effets du PRP, du PPP, d'HGF et des anticorps anti-HGF sur la production de PGE2 au niveau d'un tendon d'achille de souris lésé[83]

Figure 45 - Evaluation de la prolifération cellulaire durant 24 heures sur une culture témoin (gauche) et une culture en présence de PRP (droite)[64]

Figure 46 - Evaluation de la migration cellulaire durant 24 heures sur une culture témoin (gauche) et une culture en présence de PRP(droite)[64]

LISTE
DES TABLEAUX

Tableau I : Evaluation mensuelle des cicatrices traitées par le test de Vancouver

Tableau II : Tableau récapitulatif des résultats comparant l'évolution des cicatrices avant et après les séances de PRP

Tableau III : Valeurs normales de la concentration en plaquettes (10^3/L) dans le sang

Tableau IV : Tableau récapitulatif des différents facteurs de croissance dérivés des plaquettes et leurs principales activités

Tableau V : Comparaison de divers protocoles de préparation de concentré plaquettaire

Tableau VI : Tableau illustrant les informations techniques de différents systèmes de préparation (double centrifugation) du PRP.

Tableau VII : Quelques protocoles approuvés par le FDA

Tableau VIII : Indications et protocole d'obtention du PRP

Tableau IX : Différentes études qui approuvent l'efficacité du PRP dans la cicatrisation

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 1

MATERIELS ET METHODES 5
I. Type de l'étude 6
II. Population de l'étude 6
III. Objectif de l'étude 6
IV. Critères d'inclusion 6
V. Critères d'exclusion 7
VI. Recueil des données 7
VII. Intervention 8
1. Indications 8
2. Méthode de préparation du PRP 8
3. Matériel utilisé 10
4. Déroulement des séances 12
VIII. Suivi des patients après la thérapie 13
IX. Outils statiques 13

RESULTATS 14
I. Profil épidémiologique 15
1. Recrutement des patients 15
2. Age 15
3. Sexe 15
4. Antécédents et prise en charge initiale du traumatisme 16
II. Distribution géographique 16
III. Etiologies 16
1. Répartition des étiologies chez les adultes 16
2. Répartition des Etiologies chez les hommes 17
3. Répartition des étiologies chez les femmes 18
4. Comparaison des étiologies chez les hommes et les femmes 18
5. Répartition des étiologies chez les enfants 19
IV. Description des cicatrices 19
1. Topographie des cicatrices de la face 19
2. Forme de la cicatrice 20
3. Inflammation 21
4. Couleur de la cicatrice 21
5. Consistance de la cicatrice 21
6. Dimensions de la cicatrice 21
7. Sensibilité de la cicatrice 22
8. Extensibilité 22
9. Test de Vancouver initial 22

V. Evaluation de la cicatrice après PRP 22

1. Inflammation 22
2. Couleur de la cicatrice 22
3. Consistance de la cicatrice 22
4. Dimensions de la cicatrice 23
5. Sensibilité de la cicatrice 23
6. Extensibilité 23
7. Test de Vancouver 23
VI. Résultats thérapeutiques 24
VII. Données para-cliniques 25
1. Numération plaquettaire du sang total 25
2. Numération plaquettaire dans le PRP 25
3. Comparaison entre les plaquettes dans le sang total et dans le PRP 25
VIII. Nombre de séances 25
IX. Cas Cliniques 26

DISCUSSION 29
Partie 1: Rappel anatomique et physiologique 30
I. Rappel anatomique 30
1. Histologie de la peau 30
2. L'épaisseur dermique au niveau de la face 31
3. Anatomie topographique de la face 32
II. Rappel sur la cicatrisation 34
1. Définition de la cicatrisation 34
2. Physiologie de la cicatrisation 34
3. Les facteurs influençant la cicatrisation 39
4. La cicatrisation pathologique 42
III. Rappel biologique 43
1. Le sang 43
2. Le plasma 44
3. Les plaquettes sanguines 45
4. Cytokines et facteurs de croissance 46

Partie 2: PRP : Le plasma riche en plaquettes 51
I. Définition du PRP 51
II. Historique 53
III. Protocole d'obtention du PRP 57
1. La centrifugation : Principes et généralités 57
2. Comparaison des trois techniques de préparation 66
IV. Différences avec les autres concentrés plaquettaires 69
V. Caractéristiques du PRP 72
1. Concentration en plaquettes 72
2. Présence des globules rouges 73

3. Présence des leucocytes 73
4. Utilisation d'anticoagulant 74
5. Utilisation d'activateurs 75
VI. Les différentes applications du PRP 77
1. Chirurgie ophtalmique : 77
2. Orthopédie et médecine de sport : 77
3. Chirurgie plastique : 78
4. Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie : 79
5. Chirurgies parodontales et implantaires : 80
6. Chirurgie cardiaque : 80
7. Neurochirurgie : 80
VII. Contre-indications du PRP 80
VIII. Précautions d'emploi 81
IX. Effets secondaires et risques 83

Partie 3 : Le PRP et la cicatrisation 85
I. A propos des plaquettes 85
II. Intérêts du plasma 86
III. Intérêts des leucocytes 86
IV. Intérêts du PRP 87
1. Une biodisponibilité immédiate : 87
2. Une action localisée : 88
3. Un apport concentré : 88
4. Un contrôle de l'inflammation et de la douleur : 90
5. Une stimulation cellulaire accrue : 95
6. Un véritable caractère angiogénique : 96
7. Un fort pouvoir anabolique : 97
8. Une action brève mais contrôlée : 97
9. PRP, véritable melting-pot ? 97

Partie 4 : Mise en point sur les différentes expériences du PRP dans les cicatrices cutanées 98
I. Différentes indications et méthode de préparation du PRP : 98
II. Résultats thérapeutiques et recommandations: 99

Partie 5 : Les limites de notre étude 102

CONCLUSION 103

ANNEXES 105

RESUMES 112

BIBLIOGRAPHIE 119

INTRODUCTION

Le plasma riche en plaquettes -PRP- se définit comme une fraction plasmatique issue du sang autologue qui possède une concentration en plaquettes au-dessus de la normale. Nous y retrouvons un réservoir immense de protéines bioactives, principalement des facteurs de croissance, qui sont essentielles pour initier et accélérer la réparation et la régénération des tissus.

Ces facteurs de croissance (PDGF, TGF-ß, VEGF, IGF-1 et HGF) sont contenus dans les granules alpha des plaquettes. Ils accélèrent la mitose, l'angiogénèse, la différenciation, l'inflammation et le renouvèlement tissulaire afin de promouvoir sa réparation plus rapide et donc une amélioration de la cicatrice. Ces facteurs sont libérés lorsque les plaquettes sont activées.

Actuellement, la médecine régénérative est le domaine le plus intéressant de la biotechnologie. Elle est en mesure de combiner plusieurs aspects de la médecine : biologie cellulaire et moléculaire, biomatériaux et ingénierie tissulaire. Ils visent tous à régénérer, à réparer ou à remplacer des tissus.

Le premier dispositif ayant été décrit comme possédant des propriétés intéressantes sur la cicatrisation fut la colle de fibrine dans les années 70. A partir de là, la recherche est parvenue aux concentrés plaquettaires autologues à usage topique et surtout le Platelet Rich Plasma. Ces concentrés de plaquettes semblent inclure dans leurs compositions de nombreux éléments essentiels à la cicatrisation. La connaissance des mécanismes, des acteurs et des besoins de la cicatrisation a permis d'appréhender par quels moyens le PRP agit et de comprendre pourquoi il fait l'objet d'un si grand engouement.

Durant la dernière décennie, plusieurs spécialités se sont intéressées à l'utilisation du PRP dans divers indications surtout en rhumatologie et en médecine de sport. Le PRP trouve ses indications dans les ostéo-arthrites, les tendinopathies, les déchirures musculaires, les entorses

et l'arthrose[1], [2]. Il est aussi utilisé en chirurgie dentaire et en implantologie pour l'optimisation de la cicatrisation osseuse et de l'ostéointégration implantaire[3].

Le PRP est largement utilisé dans le domaine de la chirurgie esthétique et réparatrice. Il est utilisé pour le rajeunissement facial et du cou ainsi que le décolleté et le dos des mains (le lifting et traitement des rides) ''Vampire lifting'', pour les cicatrices d'acné et l'alopécie[4]-[6].

Ses injections ont pour but de:

- Améliorer la texture, la densité et la luminosité de la peau.
- Réduire les rides et les cernes.
- Améliorer l'aspect des cicatrices d'acné ou des cicatrices post-traumatiques.
- Augmenter la synthèse ou la régénération des fibres élastiques de la peau et du collagène.

La cicatrice de la face pose un véritable problème tant esthétique que social. Par définition, une cicatrice est indélébile. Il est donc impossible, quelque soit les moyens, de la faire disparaître complètement. Il existe de multiples techniques chirurgicales et non chirurgicales pour l'atténuer (corticoïdes, peeling, laser, tatouage, infiltrations). Celles-ci peuvent donner des résultats très satisfaisant sur certains types de cicatrices.

Notre étude opte pour une technique non chirurgicale et peu invasive par l'injection du PRP à un mois d'intervalle en profitant des vertus biologiques et physiologiques qui lui sont attribués et déjà vérifiés dans les autres disciplines notamment, en orthodontie[3] et en médecine de sport[1], [2]. Ces études certifient que l'injection du PRP dans des sites lésionnels (déchirures musculaires, tendinopathies, ostéo-arthrite) améliore et accélère le processus cicatriciel. [1]-[3]

L'objectif de notre étude prospective, réalisée au sein du service de chirurgie maxillo-faciale et plastique de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech étalée sur une durée de 18 mois

allant de Janvier 2015 à Juillet 2016, est d'évaluer l'apport de l'injection du PRP dans les séquelles de cicatrices cutanées de la face dont le but principal est de remplacer une cicatrice «vicieuse» par une nouvelle cicatrice que l'on espère moins gênante et plus discrète et voir même de retenir un protocole et des indications à la base des données de littérature.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Type de l'étude :

Nous nous sommes intéressés dans notre travail à l'étude prospective d'une série de 23 patients porteurs de cicatrices cutanées de la face ayant bénéficié de l'injection du plasma riche en plaquettes au sein du service de chirurgie maxillo-faciale et plastique de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA), Marrakech.

Cette étude a porté sur une période de 18 mois, allant du mois de Janvier 2015 au mois de Juillet 2016.

II. Population de l'étude :

Nous avons retenu pour l'étude 23 patients ayant bénéficié de 3 à 5 séances d'injection de plasma riche en plaquettes dans leurs cicatrices de la face étalées sur la période citée ci-dessus.

Les dossiers des patients ont été constitués d'une manière prospective grâce à une fiche de recueil des données (annexe 1) dans notre service et les patients ont été suivis régulièrement.

III. Objectif de l'étude :

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence l'apport de l'injection du PRP sur les séquelles de cicatrices cutanées de la face à travers une étude épidémiologique et clinique afin de retenir des indications dans ce domaine.

IV. Critères d'inclusion :

Tous les patients consentants porteurs de cicatrices inesthétiques de la face douloureuse, rougeâtre, inflammatoire, dure, hyper chromique, déprimée ou de bride cicatricielle.

Les cicatrices évoluant depuis plus de 6 mois et/ou 3 mois après reprise chirurgicale.

V. Critères d'exclusion :

- Les cicatrices instables
- Les cicatrices chéloïdes
- Les cicatrices infectées
- Les cicatrices d'origine tumorale

VI. Recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation et un bilan de cicatrice avant et après le PRP préétablis (Annexe1 et 2)

Ces fiches ont été remplies au fur et à mesure de la prise en charge des patients.

Les données recueillies par ces fiches se rapportent aux aspects suivants :

- Données anamnestiques : identité du patient, sexe, profession, antécédents médico-chirurgicaux, histoire de la cicatrice, prise en charge initiale.
- Données cliniques : symptomatologie, examen physique de la cicatrice appréciant ses caractéristiques: Dimensions (longueur, largeur et épaisseur), couleur, consistance, extensibilité regroupés par le test de Vancouver (Annexe2) en un seul score. C'est un test objectif quantitatif qui vise à fournir un standard pour l'analyse du tissu cicatriciel. Ce score varie entre 0 et 13, avec 0 pour une peau normale, et 13 pour une cicatrice très pathologique: la couleur est cotée de 0 (normal) à 3 (pourpre), l'inflammation est appréciée par la rougeur, la douleur et l'infiltration de la cicatrice, cotée de 0 (normal) à 2 (inflammatoire), l'extensibilité de la peau de 0 (normale) à 5 (rétraction permanente), l'épaisseur du pli est cotée de 0 (normal) à 3 (5 mm)
- La sensibilité de la cicatrice est évaluée par une échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 (pas de douleur) à 10 (maximum de douleur) avec de 0-3 : pas de douleur à gêne minime, de 3-6 gênante, 7-10 : douloureuse. Au cours de chaque séance, tous les

patients ont reçu l'instruction d'évaluer eux-mêmes la douleur ressentie au cours de l'injection du PRP.

- La forme, le nombre, la localisation.
- Données para cliniques : bilan biologique (Numération formule sanguine).
- Caractéristiques et paramètres des séances d'injection du PRP.
- L'évolution et les résultats à court et à moyen terme.

Cette étude ne présente aucune atteinte à l'éthique professionnelle et aux droits des enquêtés.

VII. Intervention :

1. Indications :

- Cicatrice douloureuse de la face
- Cicatrice rougeâtre, inflammatoire de la face
- Cicatrice dure de la face
- Cicatrice déprimée de la face
- Placard cicatriciel sur brûlure de la face

2. Méthodes de préparation du PRP :

2.1. Prélèvement

Un échantillon de sang de 8ml est prélevé de la veine basilique au niveau de la face antérieure du coude par un prélèvement simple de routine dans un tube de Regenlab® contenant le citrate comme anticoagulant et un gel séparateur. Il est immédiatement transféré au laboratoire.

2.2. Numération

Deux numérations formule sanguine sont réalisées une au début de la séance pour voir le taux des plaquettes initial du patient et une numération du PRP après la centrifugation du sang total prélevé. (Figure 1)

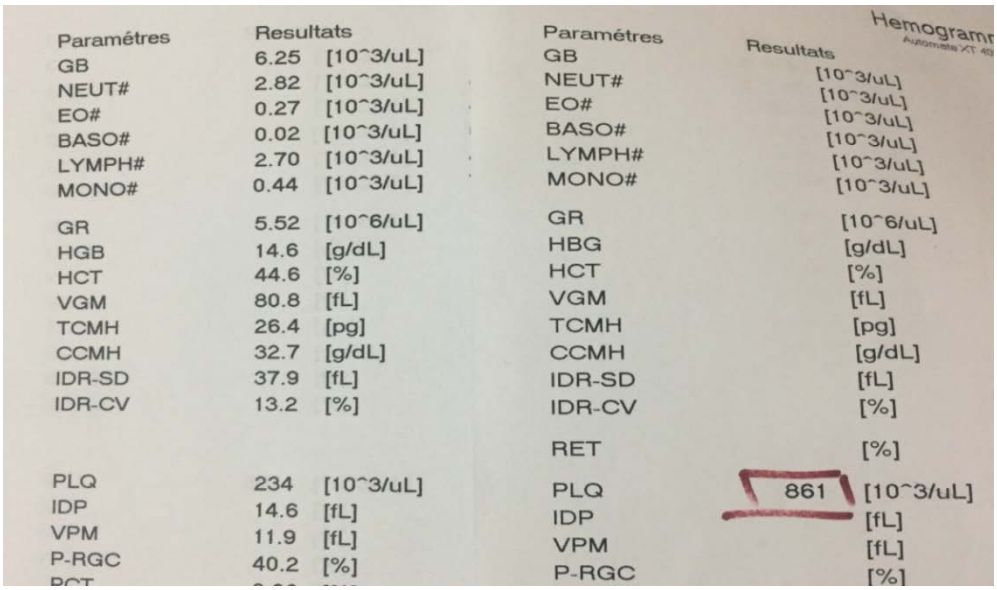


Figure 1: Hémogramme avant et après centrifugation (sang entier à droite-PRP à gauche)

2.3. Centrifugation

Une seule centrifugation est réalisée pendant 10 minutes à raison de 1200tours/min soit environ 160g, ce qui permet d'obtenir quatre phases (Figure 2):

- Le fond du culot, correspond aux hématies, il représente 55% en volume du contenu du tube.
- Le gel séparateur.
- Le « buffy coat » représentant le plasma riche en plaquettes.
- La partie supérieure est le plasma acellulaire (40% du volume) ou plasma pauvre en plaquettes (PPP).

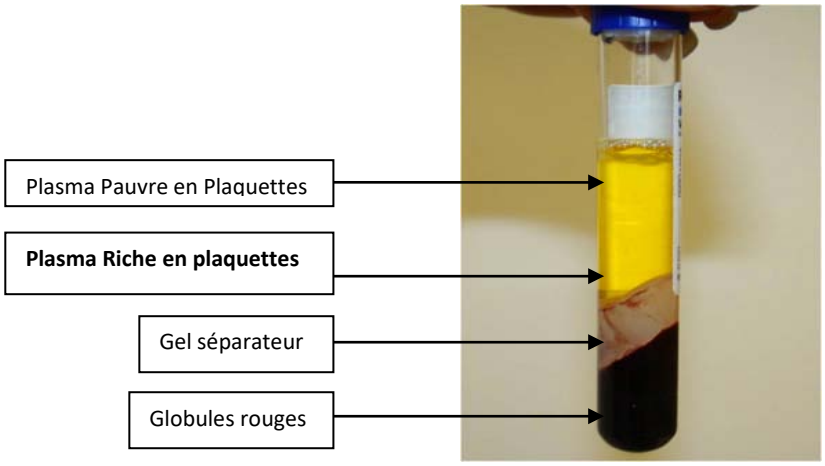


Figure 2:Tube RegenTHT après centrifugation

2.4. Prélèvement du plasma riche en plaquettes

A l'aide d'une seringue stérile, le PRP est prélevé directement du tube. Ainsi, on obtient 3 à 5ml de PRP selon l'étendu de la cicatrice.

3. Matériel utilisé :

Nous avons utilisé le RegenKit® ACR/BCT-3 (Figure 3) pour la préparation du PRP. Ce kit est composé de trois tubes RegenTHT, d'aiguilles, de dispositifs de transfert et de seringues stériles et jetables. Le tout est conditionné dans des emballages à double blister à usage unique.

Chaque tube contient un gel séparateur -thixotropic gel- et le citrate comme anticoagulant. Ce gel permet la préparation du PRP à partir d'un faible volume de sang de façon simple, rapide et reproductible, avec une concentration et une viabilité optimale des plaquettes.

Figure 3: Regenkit® ACR/BCT1à droite et BCT3 à gauche

La centrifugation est réalisée à l'aide de la centrifugeuse préprogrammée RegenLab® Tdl-40b (Figure 4: Centrifugeuse Regenlab)

Figure 4: Centrifugeuse Regenlab® Tdl-40b

4. Déroulement des séances :

Durant notre étude, Une consultation pré thérapeutique est de règle. Elle consiste à établir le contact médecin-patient permettant d'instaurer un climat de confiance afin que le patient comprenne le principe du traitement et adhère à l'étude. Un consentement éclairé (Annexe4) est livré et signé une semaine après aux patients consentants et désireux essayer cette alternative thérapeutique soumis à nos critères.

Le traitement est réalisé en ambulatoire au service de chirurgie maxillo-faciale et plastique HMA, en 3 à 5 séances selon la cicatrice, espacées d'un mois environ, sous anesthésie de contact par l'EMLA utilisant le kit de REGENLAB® (Figure 3) (Annexe3).

Dans la salle de soins externes, le patient est installé sur le fauteuil. Un prélèvement est réalisé dans les règles d'asepsie chirurgicale suivie d'un bilan initial (NFS).

On place le tube par la suite dans la centrifugeuse. Cette centrifugeuse est préprogrammée sur un nombre de rotation de 1200 tours par minutes pendant 10 minutes.

Une fois que la centrifugation est finie, on prend le tube et on prélève 3 à 5ml de la fraction au dessus du gel séparateur qui représente le plasma riche en plaquette. Une partie du PRP va être analysée afin d'apprécier le taux des plaquettes dans ce dernier.

Aucun activateur n'a été utilisé. Les plaquettes contenues dans le PRP étaient activées in vivo après injection.

Après désinfection et application d'EMLA au pourtour de la cicatrice concernée, On procède à l'injection de notre PRP autologue sur l'étendue de la cicatrice de façon perpendiculaire légèrement inclinée sur les bords.

Au terme de chaque séance, plusieurs conseils sont donnés aux patients avec un rendez vous de la séance prochaine un mois après. Parmi ces conseils on trouve :

Avant la séance évitez: la prise d'aspirine, d'anticoagulant, de corticostéroïde, d'accutane, d'antibiotiques et d'oméga3, une grossesse ou allaitement. Aviser si poussée de fièvre récente.

Après la séance pendant 4 heures évitez : de maquiller ou de laver les zones injectées.

Après la séance pendant 48 heures évitez : de faire de l'exercice physique intense (la marche est permise), de s'exposer au soleil ou à la cabine de bronzage, de s'exposer aux températures extrêmes (chaud ou froid) les saunas ou hammam ou spa, d'appliquer un sérum.

Soins à la maison: Appliquer une crème non parfumée matin et soir. Le soin du visage chez l'esthéticienne est permis après une semaine.

VIII. Suivi des patients après la thérapie :

Chaque patient faisant partie de l'étude a bénéficié d'un suivi régulier et approprié. Un mois après chaque séance, on examine la cicatrice et on note tout changement perçu sur les différents paramètres étudiés (dimensions de la cicatrice, test de Vancouver, consistance et sensibilité selon EVA) ou effet indésirable. Ainsi, l'évolution de la cicatrice sous PRP est évaluée au fur et à mesure de l'étude.

IX. Outils statistiques :

La saisie des textes a été faite sur le logiciel Microsoft Word XP et celle des graphiques et des tableaux sur le logiciel Microsoft Excel XP.

RÉSULTATS

I. Profil épidémiologique :

1. Recrutement des patients :

23 patients ont bénéficié de l'injection du plasma riche en plaquettes sur leur cicatrice faciale durant une période de 18 mois allant du mois de janvier 2015 au mois de Juillet 2016.

2. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 21.4 ans avec des extrêmes allant de 9 ans à 36 ans.

3. Sexe :

Notre série a été caractérisée par une nette prédominance masculine. Pour 23 cas de patients porteurs de cicatrices de la face, nous avons retrouvé 15patients de sexe masculin soit 65% des cas et 8 patients de sexe féminin soit 35% des cas, soit un sexe ratio M/F de 15/8 soit 1.87.

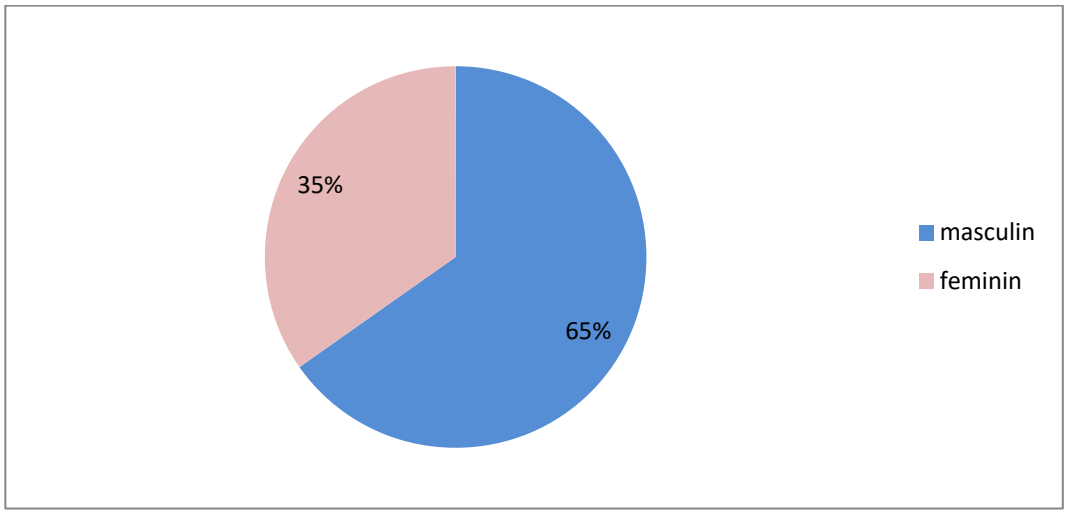


Figure 5: Répartition des patients selon le sexe

4. Antécédents et prise en charge initiale du traumatisme:

- Quatorze patients ont été initialement suturés, soit 60%.
- Un patient a bénéficié d'une cicatrisation dirigée de sa plaie soit 4.4%.
- Deux patients ont reçus une séance de lipofilling soit 8.7%.
- Treize de nos patients ont été repris chirurgicalement 3 mois avant la thérapie soit un pourcentage de 56.5%.

II. Distribution géographique :

Parmi les vingt trois patients, vingt patients provenaient du milieu urbain soit 87% et seulement trois patients du milieu rural soit 13%.

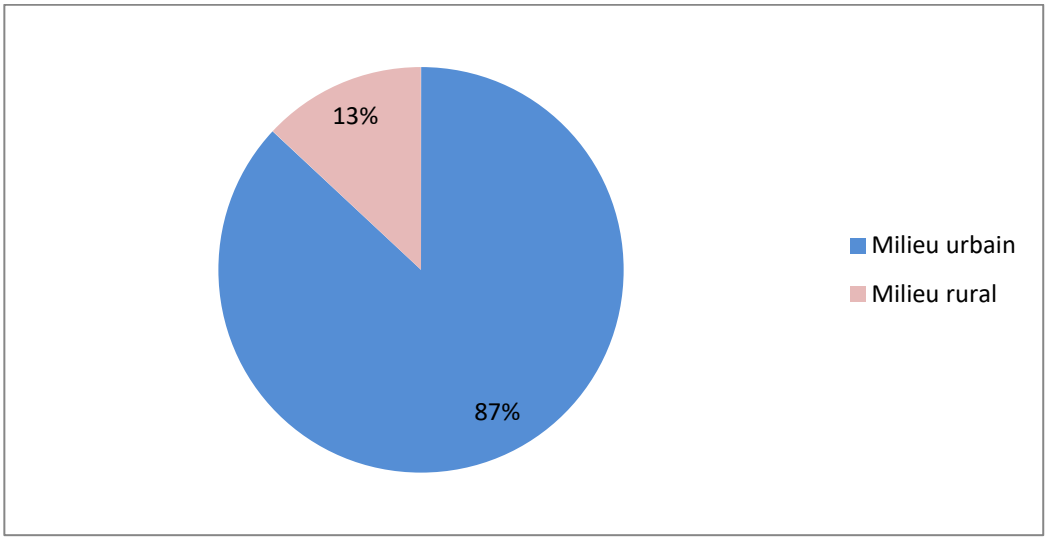


Figure 6 : Répartition selon la distribution géographique

On note une nette prédominance des patients consultants provenant du milieu urbain.

III. Etiologies :

1. Répartition des étiologies chez les adultes :

Dans notre série de vingt trois patients, on a trouvé quinze adultes et huit enfants.

Parmi ces adultes, huit se sont présentés pour des cicatrices suite à un accident de la voie publique (AVP) soit 53% des cas, quatre patients pour des cicatrices suite à des agressions soit 26% des cas et enfin trois suite à des accidents domestiques soit 21% des cas.

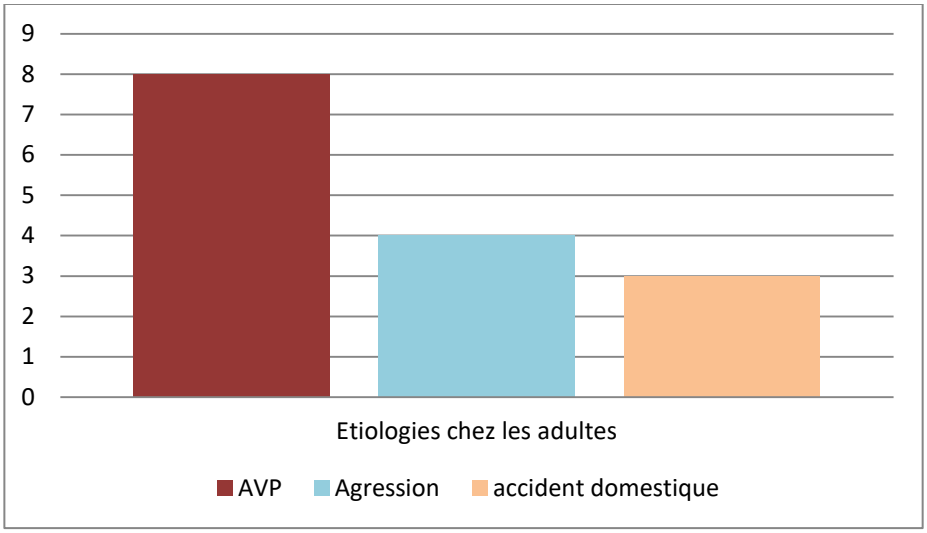


Figure 7: Répartition des étiologies chez les adultes

2. Répartition des étiologies chez les hommes :

L'AVP a été de loin l'étiologie la plus fréquente chez l'homme avec un pourcentage de 80%, suivie de l'agression et des accidents domestiques à des pourcentages égaux de 10%.

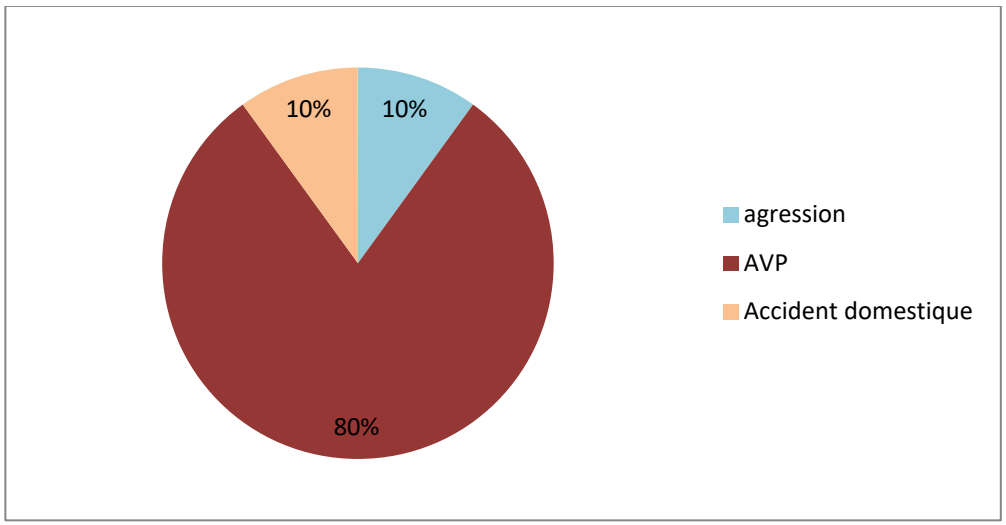


Figure 8 : Répartition des étiologies chez les hommes

3. Répartition des étiologies chez les femmes :

A l'opposé de l'homme, la femme a été plus exposée aux agressions par un taux de 57% alors que les AVP viennent en troisième position avec 14% après les accidents domestiques représentant un taux de 29%.

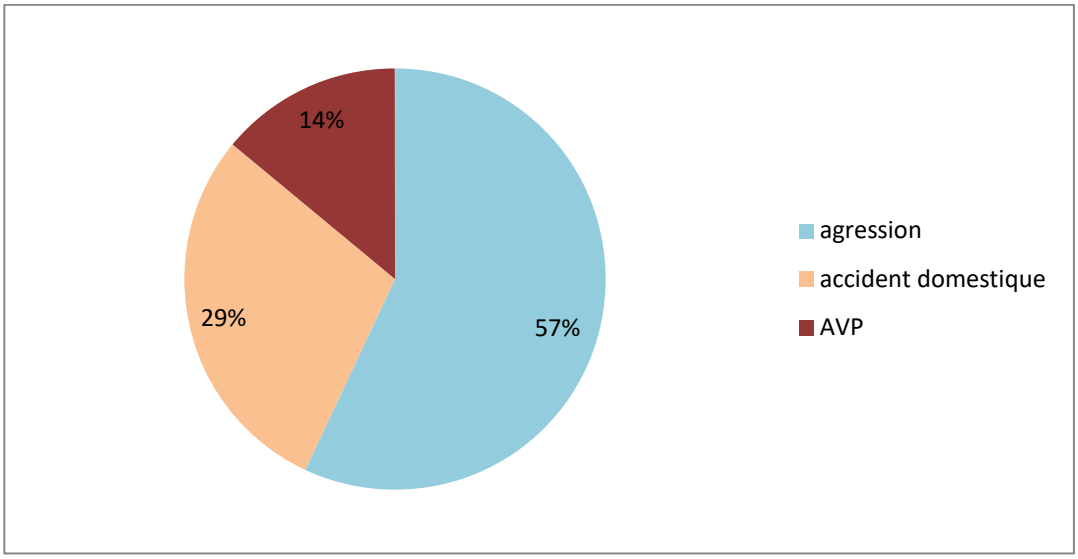


Figure 9 : Répartition des étiologies chez les femmes

4. Comparaison des étiologies chez les hommes et les femmes :

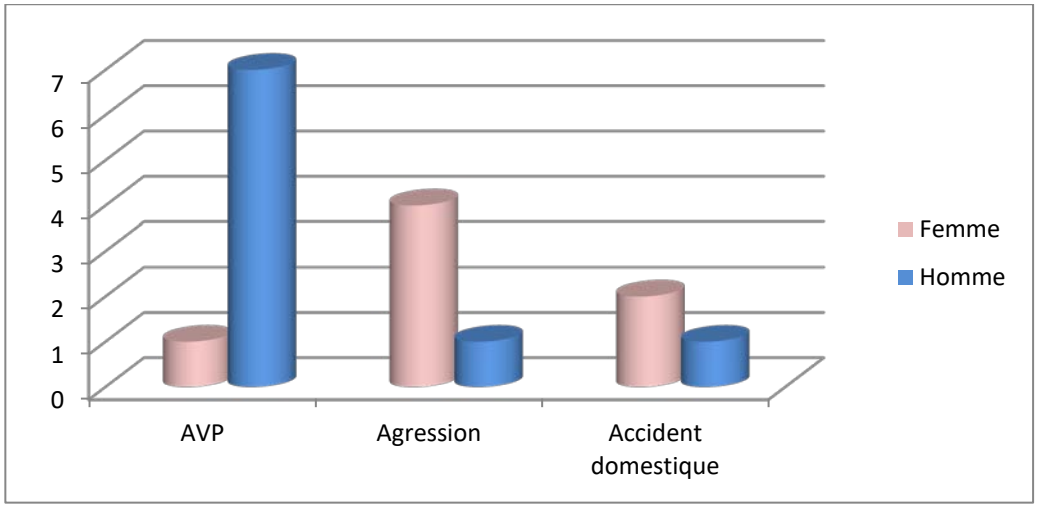


Figure 10 : Comparaison des étiologies entre les hommes et les femmes

5. Répartition des étiologies chez les enfants :

La première cause de cicatrice de la face chez les enfants a été les accidents domestiques avec un taux de 38%, suivie par les séquelles de brûlures avec un taux de 25%.

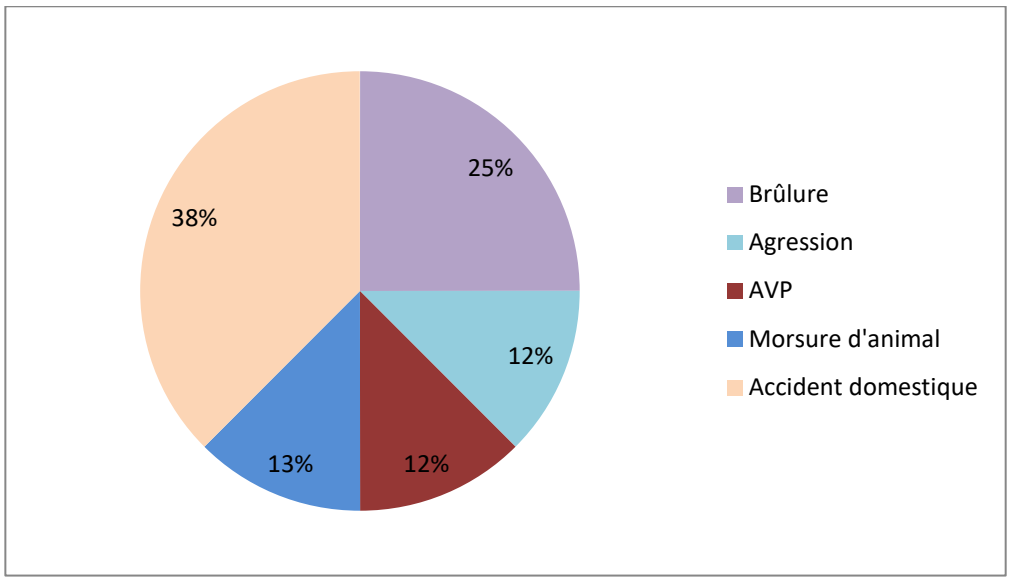


Figure 11: Répartition des étiologies chez les enfants

IV. Description des cicatrices :

1. Topographie des cicatrices de la face :

La zone la plus touchée par les traumatismes faciaux chez nos patients a été le front avec un taux de 39.1%, suivie de la joue droite avec un taux de 30.4%.

La joue gauche est touchée dans 17.3% des cas.

Les cicatrices du menton représentent 8.6% des cas et les cicatrices du nez 4.6%.

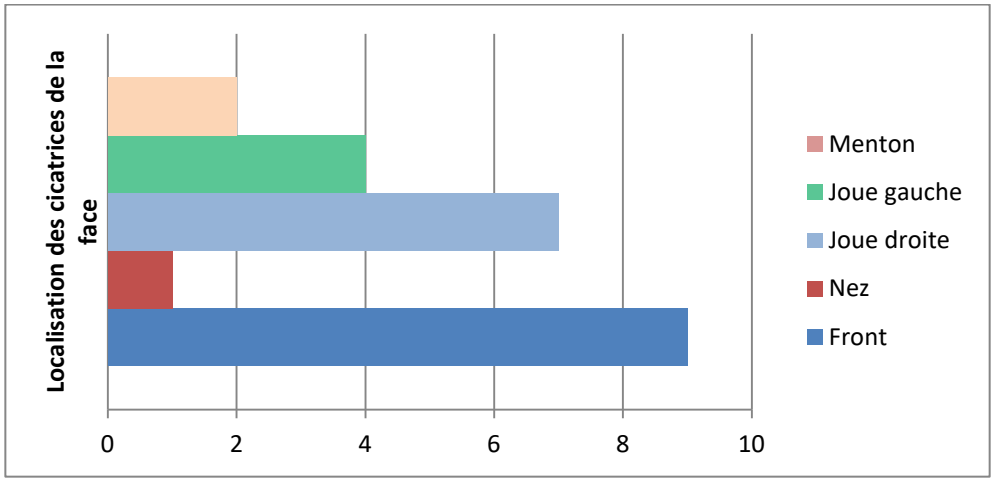


Figure 12: Répartition selon la topographie des cicatrices

2. Forme de la cicatrice :

- Seize patients présentaient des cicatrices linéaires soit 70% des cas.
- Deux patients avaient des cicatrices en V soit 9% de cas.
- Deux patients présentaient une cicatrice en échelle soit 9% des cas.
- Un patient avait une cicatrice ronde suite à une morsure d'animale soit 4% des cas.
- Deux patients présentaient des brides cicatricielles sur brûlures une sous forme triangulaire et l'autre ovale soit 8% des cas.

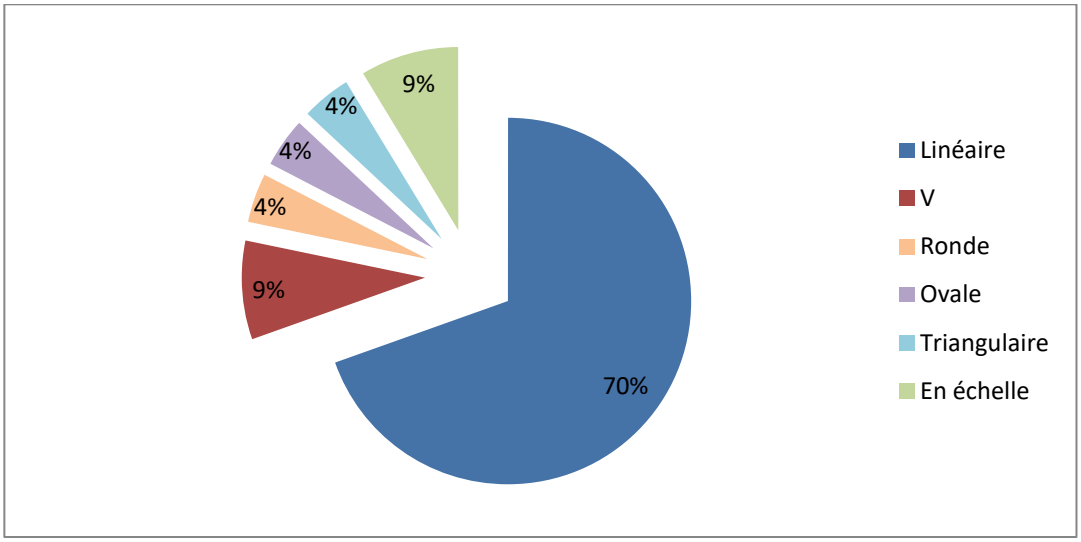


Figure 13- Répartition selon la forme des cicatrices

3. Inflammation :

L'inflammation a été appréciée par le degré de rougeur, chaleur, douleur et infiltration des cicatrices, ainsi vingt cicatrices étaient inflammatoire soit 87% des cas et seulement trois non inflammatoire soit 13% des cas.

4. Couleur de la cicatrice :

Douze patients présentaient des cicatrices rouges inflammatoires soit 52,2% des cas, tandis que huit patients avaient des cicatrices hyper-pigmentées pourpre soit 34,8% des cas.

Seulement trois de nos patients avaient des cicatrices avec une couleur de peau normale soit 13% des cas.

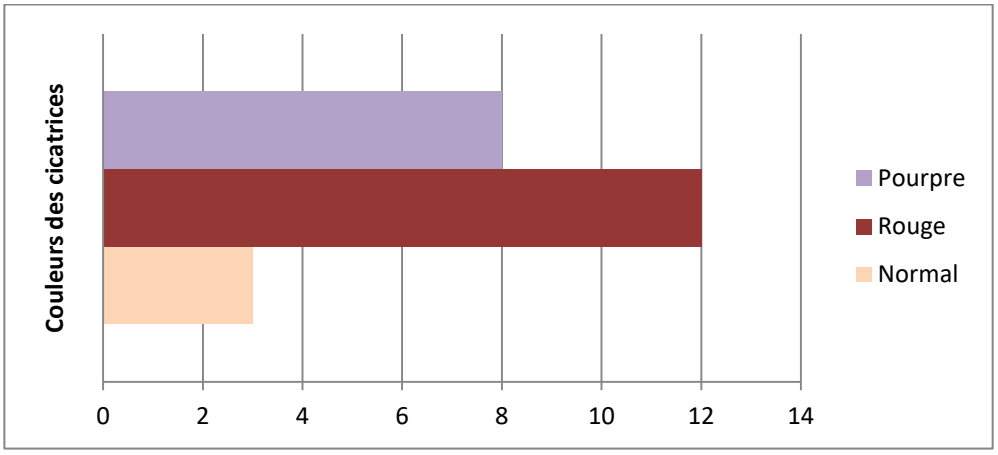


Figure 14 : Répartition selon la couleur des cicatrices

5. Consistance de la cicatrice :

Parmi les vingt trois cicatrices, douze étaient souples soit 52.2% des cas, neufs étaient dures soit 39.1% des cas et deux étaient fermes soit 8.7% des cas.

6. Dimensions de la cicatrice :

Dans notre série la longueur, la largeur et l'épaisseur moyennes étaient a 51.13mm, 6.09mm, 3mm respectivement.

7. Sensibilité de la cicatrice :

Quinze patients étaient entre trois et six (gênantes) soit 65.2% des patients, sept se situaient entre zéro et trois (pas ou peu gênantes) soit 30.4% des patients et seulement un patient était à huit soit 4.4% des cas.

8. Extensibilité :

Parmi les vingt trois cicatrices étudiées, dix cicatrices étaient solides et peu extensible soit 43.5% des cas, douze cicatrices étaient souples à résistance minime soit 52.2% des cas et une seule bride blanchissant à l'étirement soit 4.3% des cas.

9. Test de Vancouver initial:

Le score moyen obtenu chez nos vingt trois patients est de 8.33 avec des extrêmes allant de 4 à 10.

V. Evaluation de la cicatrice après PRP :

L'évaluation de l'effet thérapeutique du PRP sur les cicatrices a été appréciée sur deux paramètres: Les dimensions et le test de Vancouver.

1. Inflammation :

Après la dernière séance d'injection de PRP, on a constaté que, chez vingt et un patients soit 91,3% des cas les cicatrices sont devenues de couleur normale alors que seulement deux patients soit 8.7% des cas ont gardé une légère infiltration.

2. Couleur de la cicatrice :

Seize cicatrices sont devenues de teinte calquée à la peau du patient soit 69,6% des cas, cinq de couleur rosé soit 21,7% des cas et deux rouges inflammatoires soit 8,7% des cas.

3. Consistance de la cicatrice :

On a constaté que parmi les vingt trois cicatrices, quinze sont devenue souples soit 65,2% des cas, cinq dures soit 21,7% des cas et trois fermes soit 13,1% des cas.

4. Dimensions de la cicatrice :

la longueur et la largeur moyenne sont demeurées presque inchangées avec des valeurs de 50,2mm et 5,8mm respectivement. L'épaisseur moyenne est devenue a 1mm.

5. Sensibilité de la cicatrice :

Après la première injection, on avait constaté que l'EVA de la plus part des patients était élevée, supérieure à trois.

L'EVA a évolué de façon décroissante du premier au troisième mois.

Dix huit patients étaient entre zéro et trois soit 78.3% des cas et cinq patients étaient à cinq soit 21.7% des cas.

6. Extensibilité :

Parmi les vingt trois cicatrices étudiées, quinze cicatrices sont devenues souples à résistance minime soit 65,2% des cas, cinq sont souple avec un début de tension 21,7% des cas et 3 sont toujours solide et peu extensible 13,1% des cas.

7. Test de Vancouver :

Le score moyen est passé de 8.33 avant les séances à 2.59 avec des extrêmes allant de 1 à 6.

Tableau I: Evaluation mensuelle des cicatrices traitées par le test de Vancouver

Paramètres	Immédiat	A 1 mois	A 2 mois	A 3 mois	A 4 mois*	A 5 mois*
Inflammation	1.73	1.38	1.06	0.4	0.15	0.09
Couleur	2.08	1.94	1.12	0.3	0.3	0.3
Epaisseur	2	2	1.65	1.23	1	1
Extensibilité	2.52	2.31	2	1.9	1.5	1.2
Score moyen	8.33	7.63	5.83	3.83	2.95	2.59

*Seul cinq patients de notre échantillon ont nécessité de cinq séances d'injection de PRP.

On note alors une remarquable amélioration des cicatrices.

VI. Résultats thérapeutiques :

Tableau II : Tableau comparant l'évolution des cicatrices avant et après les séances de PRP

Paramètres		Avant PRP	Après PRP
Inflammation	Normale	13%	91,3%
	Inflammatoire	87%	8,7%
Couleur	Normale	13%	69,6%
	Rosé	0%	21,7%
	Rouge	52,2%	8,7%
	Pourpre	34,8%	0%
Epaisseur en mm		3	1
Longueur en mm		51,13	50,2
Largeur en mm		6,09	5,8
Consistance	Souple	52,2%	65,2%
	Ferme	8,7%	13,1%
	Dure	39,1%	21,7%
Extensibilité	Souple, résistance minime	52,2%	65,2%
	Souple, début de tension	0%	21,7%
	Solide, peu extensible	43,5%	13,1%
	Bride, blanchi à l'étirement	4,3%	0%
Sensibilité	Pas ou peu gênante	30.4%	78.3%
	Gênante	65.2%	21.7%
	Hyperalgique	4.4%	0%
Test de Vancouver		8.33	2.59

VII. Données para-cliniques :

1. Numération plaquettaire du sang total :

La valeur moyenne des plaquettes dans le sang total des neuf patients soit 39.13% des cas qui ont bénéficié d'un hémogramme était de 237x10³ avec des valeurs extrêmes allant de 169x10³ à 279x10³.

2. Numération plaquettaire dans le PRP :

La valeur moyenne des plaquettes dans le PRP était de 445x10³ soit 1.88 fois la valeur initiale.

Comparaison entre les plaquettes dans le sang total et dans le PRP :

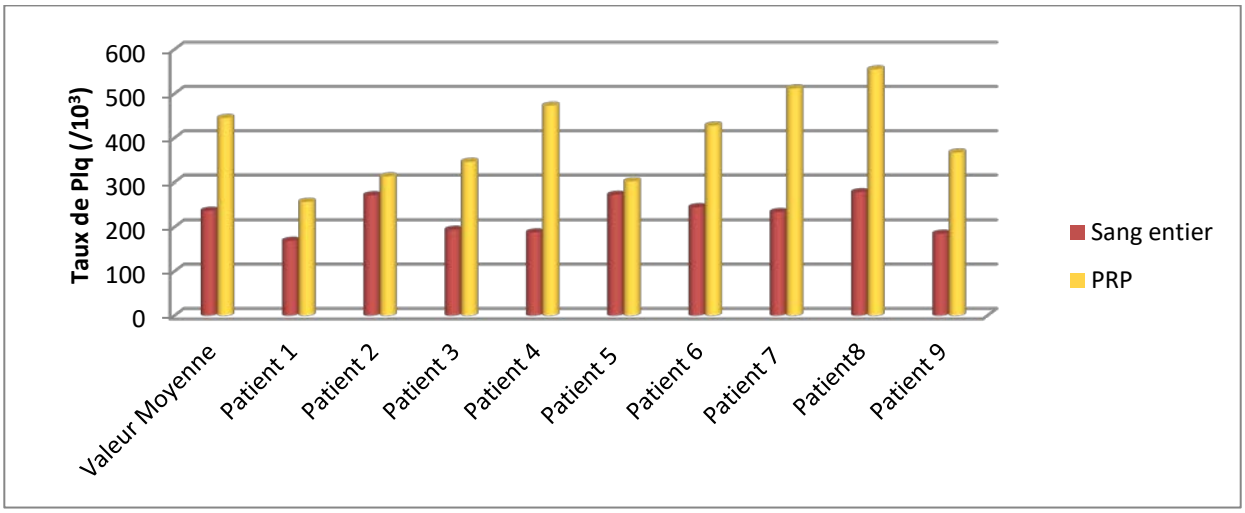


Figure 15: Comparaison entre le taux de plaquettes dans le sang total et dans le PRP des patients

VIII. Nombre de séances :

Parmi nos patients, dix huit patients ont bénéficié de trois séances soit 78.26% des cas et seulement cinq patients ont nécessité cinq séances soit 21.74% des cas. Toutes les séances étaient espacées d'un mois.

IX. Cas clinique:

Patiente 1:

Madame R.J âgée de 23 ans, victime d'une agression il y a six mois.

Elle s'est présentée en consultation pour une cicatrice de la joue gauche. La plaie a été initialement suturée.

A l'examen clinique : Cicatrice linéaire rouge inflammatoire de 20mm de longueur, 3mm de largeur et 2mm d'épaisseur, de consistance ferme, souple avec un début de tension.

Le score de Vancouver était à 8 initialement.

Après cinq séances d'injection du PRP à un mois d'intervalle, l'examen trouve une cicatrice de couleur normal non inflammatoire. La longueur et la largeur n'ont pas changé. La largeur est inférieure à 1mm. La cicatrice est devenue souple avec une extensibilité normale.

Le score de Vancouver est devenu de 1.

Figure 16 : Résultat obtenu sur la cicatrice de la patiente1

Patient 2 :

Mr. M.M âgé de 27 ans, victime d'un AVP à l'âge de 12ans.

Il s'est présenté pour une cicatrice de la joue gauche traité initialement par bandes adhésives.

L'examen clinique avait objectivé une cicatrice linéaire hyper pigmentée brunâtre, d'une longueur de 15mm, une largeur de 2mm et une épaisseur de 1mm. Elle était de consistance ferme et peu extensible.

Le score de Vancouver était à 9 initialement.

Après trois séances de PRP, on a constaté une nette amélioration de la cicatrice.

Elle est devenue plus claire, se mariant à la couleur de la peau normale du patient. Les dimensions sont demeurées inchangées. De consistance souple et d'extensibilité normale.

Le score de Vancouver est devenu de 1.

Figure 17 : Résultat obtenu sur la cicatrice du partient2

Patient 3 :

Enfant N A.Y âgé de 15 ans, victime d'AVP depuis deux ans.

Il s'est présenté en consultation pour une cicatrice inesthétique de la joue droite.

L'examen clinique a objectivé une cicatrice pré-auriculaire en V inflammatoire de couleur pourpre, de consistance dure et peu extensible. Elle était à 35mm de longueur, 3mm de largeur et 3mm d'épaisseur.

Le score de Vancouver était à 10.

Après cinq séances de PRP, la cicatrice est devenue de couleur rose non inflammatoire, de consistance souple avec une résistance minime. Réduction des dimensions de la cicatrice : 30mm de longueur, 2mm de largeur, 1mm d'épaisseur.

Le score de Vancouver est devenu de 3.

Figure 18 : Résultat obtenu sur la cicatrice du patient3

DISCUSSION

Partie 1: Rappel anatomique et physiologique

I. Rappel anatomique :

1. Histologie de la peau :

C'est un organe complexe qui isole et protège l'organisme du milieu extérieur. La peau est classiquement divisée en trois couches qui sont, de la superficie à la profondeur : L'épiderme, le derme et l'hypoderme. (Figure 199)

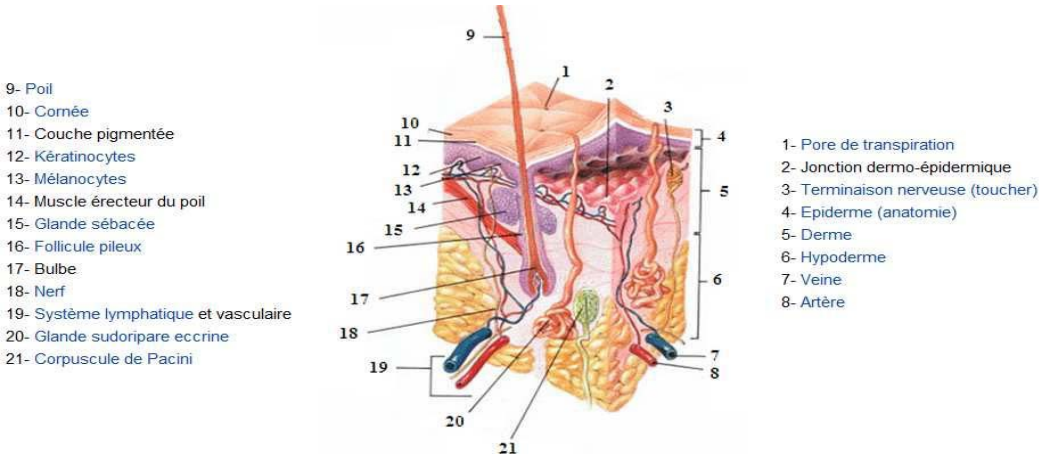


Figure 19 : Coupe histologique de la peau [7]

D'une épaisseur moyenne de 0,1mm, l'épiderme est constitué de cinq couches ou stratum qui sont de l'extérieur vers l'intérieur : les stratum corneum , lucidum , granulosum, spinosum et basale. Les stratums basaux et spinosum sont constitués de cellules vivantes, germinatives, qui assurent le renouvellement de l'épiderme en 27 jours. Ces cellules migrent progressivement vers la surface pour donner dans les stratums granulosum, lucidum et spinosum, des cellules mortes.

Le derme est constitué de deux couches:

Le derme papillaire qui contient:

- Des cellules : fibroblastes, mastocytes, lymphocytes, macrophages, monocytes, polynucléaires, éosinophiles.

- Des vaisseaux capillaires et lymphatiques, des terminaisons nerveuses et des récepteurs.

Le derme réticulaire est constitué surtout d'un dense réseau de fibres de collagène et d'élastine, les annexes épidermiques, réservoir de cellules épidermiques, l'appareil pilosébacé et les glandes sudoripares.

L'hypoderme ou tissu cellulaire sous cutané contient, en plus des éléments vasculo-nerveux, des lobules adipeux séparés par des travées fibreuses, reliant le derme réticulaire aux tissus sous-jacents.

La peau a comme fonctions principales:

- Un rôle de barrière, de protection (mécanique et chimique) du milieu extérieur;
- Un rôle d'échange thermique (vasomotricité) et d'information (sensibilité);
- Un rôle d'enveloppe esthétique et fonctionnel[8], [9]

2. L'épaisseur dermique au niveau de la face :

Elle est variable d'un point à l'autre de la face.

- Épaisse au niveau de la joue (quatre fois plus épaisse que celle de la paupière), du menton, du lobule du nez et de la lèvre supérieure.
- Fine au niveau des paupières et de la face postérieure de l'oreille.

Par ailleurs, la peau de la face est une peau fine en raison de la faible épaisseur de son épiderme. Les glandes sudoripares s'y trouvent en quantité faible ou modérée, et le nombre de follicules pilo-sébacés dépend de la région concernée. Sa surface ne présente ni crêtes, ni sillons mais un simple quadrillage de lignes reliant les orifices légèrement déprimés des follicules pilosébacés. Certaines régions de cette peau fine se singularisent soit par la densité, et/ou le calibre et la longueur des poils (sourcils, moustaches, barbes), soit par la présence de glandes sébacées annexées à des poils ainsi que l'absence de glandes sudoripares (ex : les lèvres).[10]

3. Anatomie topographique de la face :

La notion de zone d'ombre et de la lumière dans la face détermine la division de la face en unités esthétiques (Gonzales, Ulloa)[10]-[12] (Figure 20): front, paupières supérieures et inférieures, nez, joues, oreilles, lèvres supérieures et inférieures, menton et régions bien individualisées nommées également unités topographiques, variables selon les auteurs.

Il est préférable dans la prise en charge des cicatrices de la face de tenir compte de cette segmentation en unités esthétiques. Ces différentes régions seront détaillées une à une selon les différents plans constituant chacune d'elles.

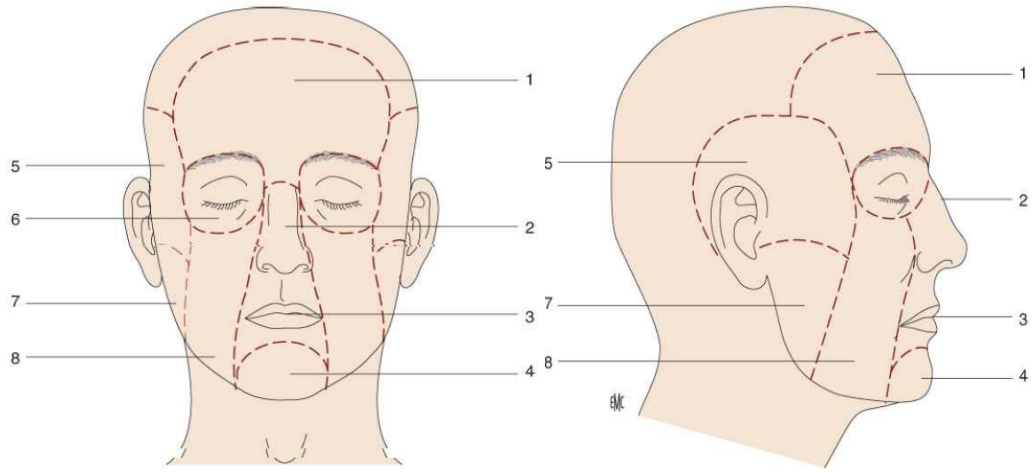


Figure 20 : Topographie de la face [12]

Régions médianes : 1. Frontale ; 2. Nasale ; 3. Labiale ; 4. Mentonnière.
Régions latérales : 5. Temporale ; 6. Orbitaire ; 7. Masséterine ; 8. Génienne.

- La région frontale : Elle s'étend de la limite supérieure des arcades sourcilières à la racine des cheveux.
- La région sourcilière : Constituée par deux sourcils séparés par une région glabre.
- La région oculaire: Région comprise entre le sillon orbito-palpébral et le sillon palpébral inférieur délimitant le cadre orbitaire, constitué du bord inférieur du frontal en haut et du bord supérieur du malaire en bas et en latéral.

- La région nasale: La limite supérieure est représentée par la glabelle, la limite inférieure est matérialisée par la base du nez et les limites latérales par les lignes naso-géniennes, obliques en bas et en dehors.
- La région génienne: C'est la partie latérale du visage. Cette région présente deux faces : une latérale ou externe cutanée assez épaisse et mobile recouvrant un tissu sous-cutané cellulo-graisseux, et une autre face médiale ou interne, de nature muqueuse. Entre ces deux faces s'étend le plan musculaire et logent trois éléments essentiels: le conduit parotidien- le nerf facial - l'artère faciale.
- La région orale ou buccale: Comprend les deux lèvres qui circonscrivent l'orifice buccal et s'unissent de chaque côté pour former les commissures labiales. Celles-ci sont constituées d'un plan musculaire puis d'une couche cutanée externe et d'une couche muqueuse interne soulevée par les glandes sous-jacentes lui donnant un aspect mamelonné.
- La région mentonnière: Répond à la saillie du menton représentée par la partie antérieure de la mandibule. La peau à ce niveau est épaisse et adhérente, au dessous de laquelle se trouve la couche cellulo-graisseuse peu développée et traversée par les fibres musculaires qui s'attachent à la peau.
- La région auriculaire: On distingue plusieurs parties:
  - L'hélix correspond à un rebord cartilagineux situé au pourtour du pavillon.
  - L'anthélix qui est une émanation cartilagineuse prenant naissance par deux racines de la région supérieure du pavillon.
  - La fossette naviculaire est délimitée par les deux racines de la région supérieure du pavillon.
  - La conque est la partie centrale et creusée du pavillon. Elle entoure le conduit auditif externe qui constitue le point de repère fixe de cette région.
  - Le lobule, seule partie non cartilagineuse de l'oreille externe.
  - Le tragus, l'antitragus et l'échancrure inter-tragienne entre les deux.[13]

II. Rappel sur la cicatrisation :

1. Définition de la cicatrisation :

Le mot anglais scar (cicatrice) vient du grec eskhara qui veut dire croûte. La cicatrice est définie dans l'Oxford English Dictionary (2004) comme une marque laissée sur la peau après la cicatrisation d'une plaie ou d'une brûlure. Elle est dépourvue de stries et d'annexes cutanées.

La cicatrisation représente l'ensemble des phénomènes aboutissant à la fermeture d'une plaie.

Elle fait appel à deux processus cellulaires fondamentaux qui sont : La mitose, correspondant à la multiplication des cellules et l'apoptose, représentant la mort cellulaire programmée génétiquement.

On distingue :

La cicatrisation primaire dite de première intention, qui correspond à une réparation simultanée de l'épiderme et du derme. Elle fait généralement suite à une plaie chirurgicale ou les deux berges ne sont pas contuses et mises au contact bord à bord.

La cicatrisation secondaire qui correspond à une réparation couche par couche. Elle se produit lorsqu'il n'y a pas de recouvrement immédiat de la perte de substance. Elle est aussi appelée cicatrisation dirigée.

2. Physiologie de la cicatrisation :

La cicatrisation est la dernière étape d'un processus inflammatoire qui se déroule en 4 phases :

A. Phase initiale inflammatoire et vasculaire,

B. Phase inflammatoire granulomateuse,

C. Phase de bourgeon charnu,

D. Phase de cicatrisation proprement dite.

Le processus inflammatoire a pour but de:

- Réagir aux dégâts dû à l'agression tissulaire quelle qu'en soit la nature en limitant son extension (phase vasculaire) et en assurant la détersion (phase granulomateuse),
- Rétablir une continuité tissulaire temporaire (phase de bourgeon charnu),
- Rétablir une continuité définitive (ré-épithélialisation et cicatrisation définitive).

Les éléments du processus inflammatoire sont les facteurs humoraux et cellulaires multiples permettant le recrutement et l'activation des différentes cellules.[14]

A. Phase initiale inflammatoire et vasculaire :

Dans le cas d'une plaie aiguë, le sous-endothélium vasculaire est mis à nu, ce qui entraîne une plaie vasculaire et provoque l'activation des mécanismes de la coagulation et l'adhésion plaquettaire. L'extravasation sanguine apporte de nombreuses protéines : fibrinogène, fibronectine, thrombospondine, vitronectine, thrombine, facteur Willebrand aboutissant à la formation du caillot de fibrine, produit final des voies intrinsèque et extrinsèque de la coagulation. La thrombine et le collagène extravasculaire contribuent également à l'agrégation et à l'activation des plaquettes incluses dans le caillot. Les plaquettes activées libèrent, à partir des granules, des lysosomes et des corps denses des protéines comme la thrombospondine, la fibronectine, le platelet factor-4 (PF-4) et des protéases[15].

En plus de l'hémostase qu'il assure, le caillot initial sert de matrice provisoire permettant grâce à la présence de fibronectine, de thrombine et de thrombospondine, la migration des cellules inflammatoires, des cellules dermiques et épidermiques sur le site de la plaie. En outre, le réseau de fibrine-fibronectine offre un réservoir aux nombreux facteurs de croissance libérés dans la plaie. Parmi ces cytokines, le platelet-derivated growth factor (PDGF), le basic fibroblast growth factor (bFGF) et le transforming growth factor a et b (TGF a, b) (Figure 21) sont responsables de la migration et de l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages. Ce sont ces cellules qui vont lutter contre l'infection et déterger la plaie par

l'intermédiaire de leurs enzymes et de la production de radicaux libres. Les plaquettes et les macrophages à ce stade sont les principales sources de cytokines et de facteurs chimiotactiques.[16]

B. Phase inflammatoire granulomateuse:

Rapidement les facteurs chimiotactiques attirent d'autres éléments inflammatoires pour aboutir à la formation d'un granulome inflammatoire composé à ce stade de monocytes/macrophages, lymphocytes et de plasmocytes (et de polynucléaires résiduels).

L'ensemble de ces cellules vont coopérer pour assurer la détersion maximale indispensable pour le rétablissement de la continuité.

Cette détersion est assurée par les monocytes circulants attirés sur la zone du foyer lésionnel. Ils sortent du réseau vasculaire et se transforment en macrophages qui jouent un rôle anti-infectieux et de détersion locale grâce à leurs capacités de phagocytose, ils participent également au remodelage matriciel. Mais ils sont surtout, comme les plaquettes, une source essentielle de cytokines pro-inflammatoires (IL1, TNFα) et de facteurs de croissance dont l'insulin-growth factor 1 (IGF- 1), le TGF b, et le PDGF. Ces protéines amplifient la réponse inflammatoire et stimulent la prolifération des fibroblastes, la production de collagène et plus généralement la formation du tissu de granulation. La production de monoxyde d'azote (NO) est stimulée par l'IL1 et le TNFα. Le NO participe à l'activité anti-infectieuse dans la plaie, joue un rôle immuno-modulateur et stimule la prolifération et la migration des kératinocytes. Entre 48 et 72 heures après l'apparition de la plaie, les macrophages y prédominent, présents en nombre supérieur à celui des PNN. Vers le 5ème-7ème jour, peu de cellules inflammatoires persistent, les fibroblastes deviennent le type cellulaire prédominant[16].

La qualité de cette détersion est fondamentale pour le reste de l'évolution du processus de cicatrisation.

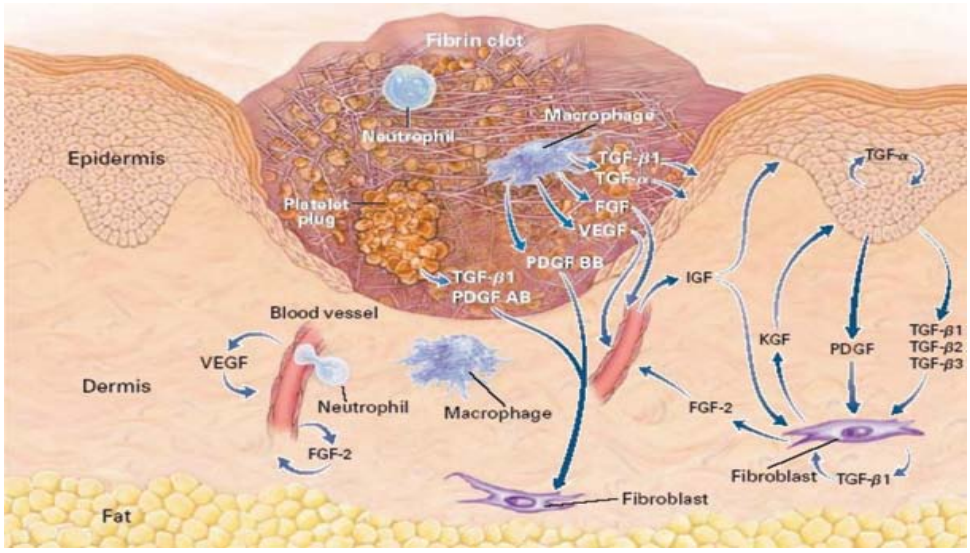


Figure 21 : Phase inflammatoire et vasculaire de la cicatrisation [17]

C. Phase de bourgeon charnu :

Parallèlement à la détersion, à partir des 2ème – 4ème jours, se met progressivement en place un tissu transitoire qui va combler la perte de substance résultant de l'agression et de la détersion.

C'est le « tissu de bourgeon charnu » ou « tissu de granulation » (Figure 22)

Il est constitué de neovaisseaux, de fibroblastes et de myofibroblastes. Il synthétise du collagène et d'autres éléments de la matrice extra cellulaire qui accompagnent les neovaisseaux et élaborent une nouvelle matrice conjonctive provisoire, ainsi que des éléments du granulome inflammatoire qui continuent de migrer vers le lieu de la détersion et sécrètent des cytokines.

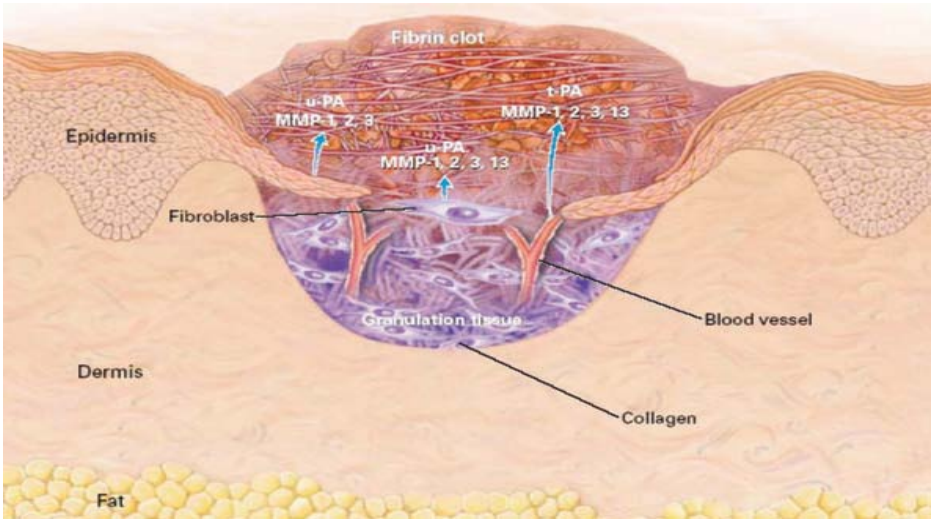


Figure 22 : Phase du bourgeonnement de la cicatrisation [17]

D. La cicatrisation proprement dite :

Une fois le foyer lésionnel détergé, l'agent agresseur éliminé (bactéries), la perte de substance éventuelle comblée, le processus de cicatrisation continue par le remodelage du bourgeon charnu, la ré-épithélialisation, et la réorientation du néo tissu formé.

Ce remodelage résulte des interactions entre cellules, matrice extracellulaire et cytokines:

- La contraction des myofibroblastes
- La raréfaction et hiérarchisation des vaisseaux
- La trame collagénique qui devient plus dense grâce à un équilibre entre la synthèse et le catabolisme du collagène et de la matrice non fibrillaire.

La réparation conjonctivo-épithéliale aboutit à une cicatrice rouge, un peu surélevée, qui pâlit progressivement et s'aplanit à mesure que son caractère inflammatoire disparaît. La cicatrice ne contient ni mélanocytes ni poils, ni glandes sudoripares ou sébacées. Durant de nombreux mois et années, la cicatrice évolue essentiellement par restructuration de son collagène, avec une balance permanente entre la synthèse du collagène et l'activité collagénolytique.

La résistance élastique de la cicatrice augmente encore progressivement, du fait des modifications de la structure du collagène par :

- Le remplacement du collagène de type III par du collagène de type I, qui est plus stable et plus solide.
- Le crosslinking, c'est-à-dire création de liaisons covalentes entre les fibres de collagène, permettant une réticulation de celui-ci. Même dans le meilleur des cas, la résistance élastique de la cicatrice ne revient jamais à la normale, avec une force de rupture à 80% de sa valeur initiale à 1 an.

Au final, la cicatrisation est le résultat d'un ensemble de phénomènes d'intensité variable selon l'importance et le type de l'agression, l'importance des dégâts tissulaires qui s'articulent de façon plus ou moins harmonieuse afin de restituer l'intégrité tissulaire initiale.

Il existe en outre des facteurs individuels, certains inconnus et imprévisibles, qui interviennent dans le déroulement de ces phénomènes.

3. Facteurs influençant la cicatrisation [18]

L'évolution de la cicatrisation dépend du type de traumatisme et des caractéristiques intrinsèques de la plaie, mais également de l'état général du patient.

3.1. Facteurs intrinsèques :

a. Caractéristiques du traumatisme :

Le type de traumatisme, ainsi que son étendue et sa profondeur.

b. Localisation de la plaie :

Les plaies en zone bien vascularisée cicatrisent mieux et plus rapidement.

c. Environnement de la plaie :

Des tissus contus ou nécrotiques en périphérie de la plaie retardent et altèrent le processus cicatriciel. Un parage approprié est donc impératif devant toute plaie. Un œdème important peut altérer les conditions de la prolifération tissulaire.

d. Hydratation de la plaie

e. Degré de contamination de la plaie :

L'infection est généralement le facteur déterminant de la non-cicatrisation ou le retard de cicatrisation. Toute contamination bactérienne d'une plaie majore l'inflammation.

f. Corps étrangers

g. Vascularisation de la plaie :

De même que l'infection, l'hypoxie tissulaire est un facteur déterminant de la non-cicatrisation. De nombreuses pathologies occasionnent une ischémie au niveau de la plaie : artériopathies athéromateuses, diabète, insuffisance cardiaque, hypovolémie.

h. Tabagisme:

Il occasionne une hypovascularisation au niveau de la plaie par différents mécanismes. Il favorise les artériopathies athéromateuses ou inflammatoires et la carboxyhémoglobinémie.

i. Insuffisance veineuse

j. Irradiation

k. Traumatismes mécaniques répétés :

Ils sont le plus souvent liés à des troubles de la sensibilité. Les escarres chez les tétraplégiques sont l'exemple le plus classique. En position assise, Ils sont ischiatiques et en position couchée, ils sont sacrées, talonnières et occipitales.

l. Iatrogénie :

De nombreux produits appliqués localement sur les plaies ont un effet délétère sur la cicatrisation. Tous les antiseptiques altèrent la cicatrisation, notamment par leur toxicité cellulaire qui empêche ou retarde la régénération tissulaire. L'utilisation d'antiseptiques doit être proscrite sur des plaies propres, et ceux-ci doivent être utilisés dilués sur des plaies infectées.

m. Cancer :

C'est le diagnostic différentiel habituel d'une plaie qui ne cicatrise pas. Les cancers cutanés peuvent être à l'origine d'une plaie qui ne cicatrise pas spontanément ou qui récidive

rapidement après grattage. Les carcinomes épidermoïdes peuvent également survenir après de nombreuses années d'évolution d'une plaie chronique (ulcère de Marjolin).

3.2. Facteurs extrinsèques :

a. Défauts de cicatrisation héréditaires :

Certaines maladies congénitales sont caractérisées par des anomalies du tissu conjonctif (syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Marfan). Les défauts de synthèse du collagène ou de l'élastine entraînent des défauts et des retards de cicatrisation.

b. Déficits nutritionnels :

Les protéines et les acides aminés sont nécessaires à la formation de nouveaux tissus notamment pour la synthèse de collagène, d'enzymes, et des anticorps. Les glucides représentent une source d'énergie indispensable au cours de tout le processus de cicatrisation. Les lipides sont une réserve d'énergie, mais sont également avec les phospholipides les constituants les plus importants des membranes cellulaires. Les vitamines jouent un rôle très important dans la cicatrisation en tant que cofacteurs enzymatiques.

c. L'âge :

Toutes les étapes de la cicatrisation sont ralenties avec l'âge. Il en est de même pour la réponse immunitaire. Enfin, il existe souvent des pathologies associées : cancer, diabète et athérosclérose. À l'inverse, les sujets jeunes (enfants et adolescents) sont plus sujets à une cicatrisation sur le mode hypertrophique, car les proliférations et les synthèses cellulaires sont plus rapides que chez l'adulte et les différents facteurs impliqués dans la réponse inflammatoire sont présents en plus grande quantité.

d. Diabète :

Comme d'autres maladies, il induit une hypoxie tissulaire par l'athérosclérose et l'insuffisance veineuse ce qui altère la cicatrisation. Cette influence négative est multifactorielle dont l'artériopathie, la neuropathie, la moindre résistance à l'infection et le défaut de transport de la vitamine C.

e. *Médicaments : immunosuppresseurs, chimiothérapies et anti-inflammatoires :*

- Les glucocorticoïdes altèrent toutes les étapes de la cicatrisation : l'inflammation, la prolifération cellulaire, la synthèse de collagène, la formation et la contraction du tissu de granulation, et l'épithélialisation.
- Les cytostatiques utilisés dans le cadre de chimiothérapies inhibent la prolifération cellulaire dans les tissus à renouvellement rapide, et par conséquent dans les plaies en cours de cicatrisation. Par ailleurs, ils sont à l'origine de cytopénies sanguines qui diminuent la quantité de facteurs de croissance sécrétés, la résistance à l'infection et l'oxygénation tissulaire.
- Les anticoagulants anti vitamine K altèrent la synthèse de la prothrombine et l'héparine. Il se lie à l'antithrombine III, accélère l'inactivation de la thrombine et empêche la transformation du fibrinogène en fibrine.
- Les immunosuppresseurs (ciclosporine) altèrent également la cicatrisation en favorisant les infections et en inhibant la prolifération et la différenciation cellulaire.

4. La cicatrisation pathologique :

Plusieurs types de cicatrisations pathologiques peuvent se voir : un retard de la cicatrisation (plaies chroniques), une altération de la cicatrisation (cicatrices rétractiles) ou encore une cicatrisation en excès (botryomycome, chéloïdes).

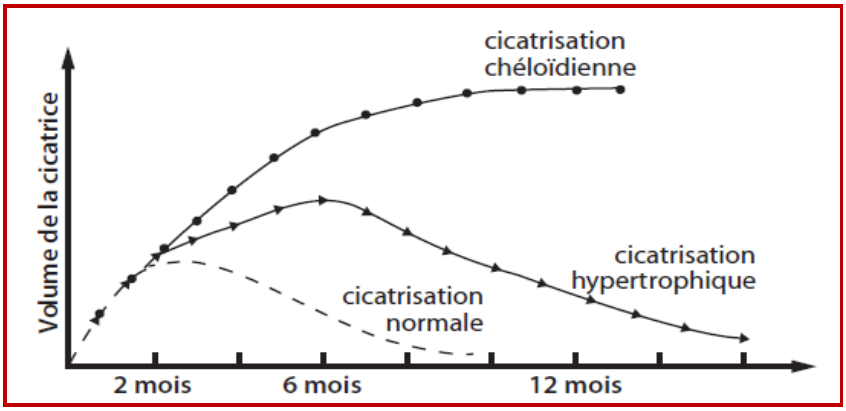


Figure 23 : L'évolution du processus cicatriciel [17]

- Les cicatrices hypertrophiques: Il s'agit d'une production excessive de tissu fibreux en placards ou en nodules saillants indurés limités à la zone traumatisée sans extension avec tendance à la régression spontanée. Elle est épaissie et érythémateuse.
- Les chéloïdes : C'est des pseudotumeurs cutanées intradermiques fibreuses, exubérantes avec des extensions en « pattes de crabe » refoulant les structures avoisinantes. Les chéloïdes présentent au début l'aspect de cicatrices hypertrophiques mais elles continuent d'évoluer après le 6ème mois et récidivent après ablation chirurgicale. Elles surviennent après des plaies chirurgicales ou traumatiques des brûlures ou réactions inflammatoires. Lors de leur formation, l'activité fibroblastique excessive est responsable d'une production importante de fibres collagènes épaissies. Elles sont plus fréquentes dans la population à peau noire.
- Le botryomycome : Il s'agit d'une petite tumeur vasculaire inflammatoire pédiculée empêchant l'épithélialisation, son exérèse permet la cicatrisation.
- Les cicatrices rétractiles : c'est le résultat d'une plaie mal orientée par rapport aux lignes de tractions physiologiques. Elles surviennent après des brûlures profondes.
- Retard de cicatrisations: il est favorisé par plusieurs facteurs entravant le déroulement normal du processus de la cicatrisation notamment les micro-organismes, le tabac, le stress, la malnutrition, les pathologies micro-vasculaires, le diabète, le déficit immunitaire, et la prise de corticoïdes et des AINS.

III. Rappel biologique :

1. Le sang :

Le sang est composé de cellules sanguines (Figure 24) en suspension dans le plasma. L'ensemble est contenu dans les vaisseaux sanguins. Le volume total du sang d'un adulte humain est de 5 litres. Les cellules en suspension représentent 45% du volume total, ce qui correspond à l'hématocrite. Il existe plusieurs types cellulaires :

1.1. Les globules rouges ou hématies = 5 tera / l (millions par mm^3)

1.2. Les globules blancs ou leucocytes = 7 à 10 giga/l (*103éléments par mm3) se répartissent en :

- Polynucléaires ou granulocytes : 40 à 80 % des leucocytes
- Monocytes : 2 à 10% des leucocytes
- Lymphocytes : 20 à 40 % des leucocytes

1.3. Les plaquettes : 150 à 400 000 / mm3.

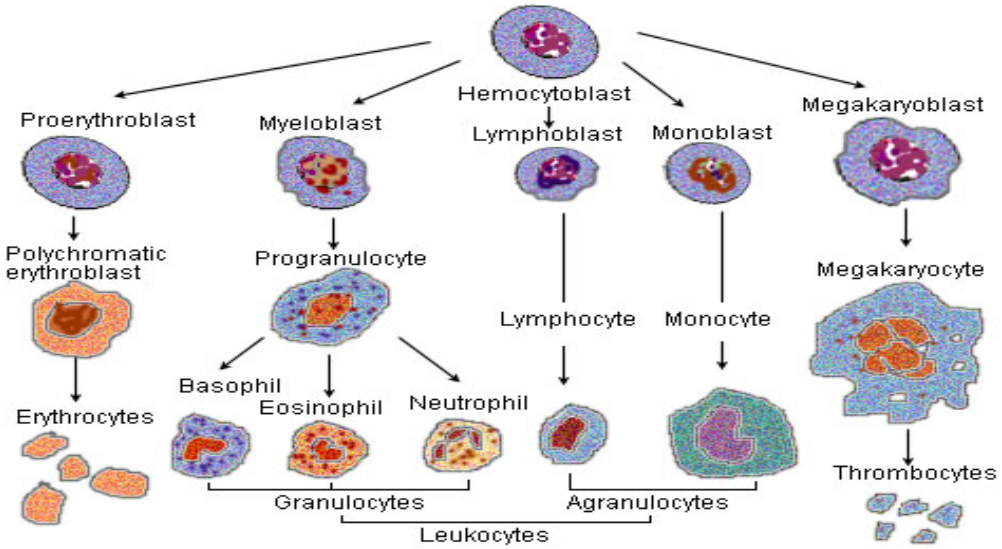


Figure 24 : Les étapes de maturation des cellules sanguines [19]

Les éléments figurés du sang sont produits toute la vie par la moelle, grâce à des cellules souches ayant une capacité d'auto-renouvèlement. Ils ont des durées de vie limitées. Il existe un équilibre dynamique entre leur production (l'hématopoièse et la lymphopoièse) et leur destruction.

2. Le plasma :

Le plasma est l'élément liquide du sang où les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes sont en suspension. Il représente 55% du volume du sang. C'est un liquide jaunâtre-transparent, visqueux, abondamment riche en eau. Il est constitué d'eau (92%) jouant le rôle de solvant, de milieu de transport et de diffusion et d'autres solutés (8%), dont **les solutés**

organiques : les protéines (89 % des solutés, dont albumine, globuline, fibrinogène, transferrine, facteurs de croissance, facteurs de coagulation), les substances azotées non protéiques (urée, créatinine, bilirubine et autres déchets du métabolisme), le glucose, les lipides (cholestérol, triglycérides, phospholipides), les hormones et les vitamines. Les solutés minéraux : les cations (Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^+), les anions (Cl^-, phosphates), les oligo-éléments (fer, iode, zinc, cuivre, fluor) et les gaz respiratoires : O_2, CO_2. Ainsi, de part la présence de facteurs de croissance et de fibrinogène, le plasma va jouer un rôle essentiel dans la communication intercellulaire et la coagulation au moment des phases de cicatrisation tissulaire.

Le plasma est essentiel à la coagulation du sang, à l'irrigation des tissus, à la défense immunitaire, à la coagulation et au maintien de la viscosité du sang pour sa circulation dans les artères.

3. Les plaquettes sanguines (ou thrombocytes) :

Ce sont de petits fragments cellulaires anucléés à forte capacité d'adhésion aux structures endothéliales qui ont un rôle essentiel dans l'hémostase. Elles proviennent de la fragmentation du cytoplasme de précurseurs médullaires: les mégacaryocytes (MK).

La mégacaryopoïèse implique l'orientation de la cellule souche hématopoïétique, puis la prolifération, différenciation et maturation de progéniteurs mégacaryocytaires. (Figure 25)

La différenciation des MK est marquée par une succession d'endomitoses du noyau, sans division cellulaire aboutissant à la formation de cellules géantes, les mégacaryocytes (MK), dont le cytoplasme se fragmente pour produire des milliers de plaquettes (2000 à 5000PLQ/MK).

Les plaquettes sanguines vivent 7 à 10 j dans le sang et leur nombre reste stable toute la vie chez un même individu (150 – 400 G/L), grâce à un mécanisme de régulation particulier faisant intervenir la thrombopoïétine (TPO) et son récepteur (c-mpl).

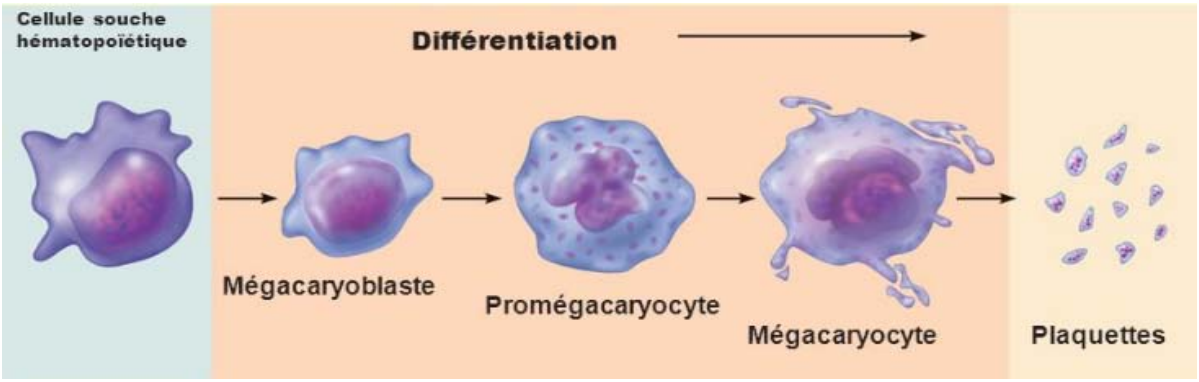


Figure 25 : Différenciation du mégacaryocyte en plaquettes[19]

Tableau III : Valeurs normales de la concentration en plaquettes (10^3/L) dans le sang [20], [21]

Adultes (sup à 18ans)	140 ≤ N ≤500
Enfant	155≤ N≤ 556
Nourrisson	247≤ N ≤ 436
Nouveau né	286 ≤ N ≤ 509

Si le nombre de plaquettes est supérieur à 500 x 10^3/L de sang, on parle de thrombocytose, il y a donc un risque de formation d'un caillot. Si le nombre de plaquettes est inférieur à 150 x 10^3/L de sang, on parle de thrombopénie, il y a donc un risque hémorragique.

4. Cytokines et facteurs de croissance :

Les cytokines (du grec «cyto» cellule, et «kinos» mouvement) sont des protéines solubles sécrétées par les cellules lors des différentes phases de régénération tissulaire. Essentielles à la communication entres les cellules, elles agissent le plus souvent dans un environnement local, au contraire des hormones qui, elles, agissent à distance via la circulation sanguine (action endocrine). Elles peuvent agir soit sur les cellules qui les ont produites (autocrine), soit sur des cellules voisines ou à une distance proche (paracrine). Produites en petite quantité en réponse à l'activation de la cellule productrice par un stimulus, elles opèrent en se fixant à des récepteurs sur leurs cellules cibles. Elles permettent d'attirer d'autres cellules -cas des chimiokines-, de faciliter le contact intercellulaire par expression de molécules d'adhésion à la surface des

cellules, d'activer d'autres cellules et d'initier la multiplication et la différentiation cellulaire, notamment pour les cellules souches de la moelle osseuse: cas des facteurs de croissance. Les cytokines représentent une très grande famille de messagers solubles, essentiels à la communication intercellulaire. [22]

On distingue :

4.1. Les cytokines pro-inflammatoires :

L'interleukine-1α et β, l'IL-6 et le TNF-α sont très surexprimées pendant la phase inflammatoire de la cicatrisation. Le TNF-α est le premier messager soluble à être produit lors de la réaction inflammatoire. Libéré par les leucocytes, il les attire sur le lieu de la lésion augmentant le phénomène de phagocytose et la cytotoxicité des neutrophiles et stimule le pouvoir de remodelage des fibroblastes. De plus, il amplifie le processus inflammatoire en stimulant la sécrétion de l'IL-1 et IL-6. C'est un médiateur clé dans le contrôle de l'inflammation. L'IL-6 est stimulée par le TNF-α et l'IL-1, sa production est gouvernée, in vivo, par les monocytes stimulés, les fibroblastes, les macrophages et les cellules endothéliales. Alors qu'un manque complet d'IL-6 empêche la cicatrisation, un taux excessif est associé à une cicatrisation anormale.

4.2. Les chimiokines :

Leur propriété commune est d'être chimiotactiques pour les différentes classes de leucocytes. Elles ont un rôle important dans le recrutement de cellules de l'inflammation au site lésé, mais aussi dans l'angiogenèse et le remodelage tissulaire, compte tenu de la présence de récepteurs à la surface de cellules résidentes. Le Growth-Related Oncogene α est un puissant chimioattractant des PNN. Au cours de lésion aigüe, il est exprimé de façon importante 24 heures après la lésion dans sa superficie et sa matrice provisoire.

4.3. Les cytokines anti-inflammatoires :

Au cours des phénomènes inflammatoires, l'interleukine-4 et -10 semblent favoriser la cicatrisation en modérant l'inflammation et son cortège de destructions. Ainsi, elles

augmenteraient la synthèse de collagène, et inhiberaient la synthèse de prostaglandine. Ces cytokines limitent l'infiltration du tissu lésé par les leucocytes, ainsi que l'expression de certaines chimiokines et cytokines pro-inflammatoires. IL-4,-10,-13 et IFN-α permettent donc une modulation de l'activité inflammatoire et son contrôle. [22], [23]

4.4. Autres cytokines de la cicatrisation :

Le Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor (GM-CSF) est une cytokine hématopoïétique qui augmente le nombre de granulocytes et monocytes circulants. Elle stimule la migration et la prolifération des cellules endothéliales jouant un rôle au niveau de la néovascularisation et la formation du tissu de granulation.

4.5. Les facteurs de croissance :

Protéines de petite taille, souvent glycosylées, elles transmettent des messages pro-prolifératifs ou pro-différenciants de cellule en cellules, par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. Ces messages peuvent s'organiser sous la forme de cascades d'induction entre les cellules. Leur mode d'action est d'induire une réponse génétique au travers de la cellule cible: c'est la transduction. Leur effet final est une modulation de l'activité mitotique et métabolique de la cellule ou encore une réponse de type différentiation cellulaire avec apparition de fonctions et structures spécifiques. Au même titre que les cytokines citées précédemment, ils orientent la sécrétion des constituants de la MEC et son remodelage. Les connaissances actuelles démontrent qu'un seul facteur de croissance ne suffit à provoquer, entretenir ou accélérer l'ensemble des processus complexes de la réparation tissulaire.

Ces facteurs jouent donc un rôle majeur dans le processus de cicatrisation, aboutissant soit à la régénération du tissu d'origine, soit à la formation d'un tissu cicatriciel.

a. Les facteurs de croissance dérivés des plaquettes (TableauIV):

Ils régulent la croissance et la division cellulaire. Après une lésion, les PDGF sont très rapidement libérés en grande quantité par les granules α des plaquettes puis ils sont produits par les monocytes/macrophages. Ils exercent un effet chimiotactique sur les leucocytes,

stimulent la prolifération des fibroblastes et exercent un effet mitogène sur les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales des capillaires nouvellement formés tout en contribuant à la réparation tissulaire, de façon autocrine et paracrine. Ils induisent le dépôt de fibronectine et d'acide hyaluronique.

b. Le Transforming Growth Factor β :

Immédiatement après une lésion, des quantités importantes du TGFβ sont libérées par les plaquettes, attirant 3 types cellulaires sur le site lésé : PNN, macrophages et fibroblastes sécrétant eux-mêmes le TGFβ. Sécrété sous forme inactive, Il est stocké dans la MEC sous forme de complexes latents. Ces mécanismes permettent une disponibilité du TGF-β tout au long du processus de cicatrisation. Le TGFβ exerce des effets chemoattractants sur les PNN, macrophages et fibroblastes, stimulant des fibroblastes pour leur migration, prolifération, production de la MEC et transformation myofibroblastique. Il agit en synergie avec le PDGF permettant à la cellule musculaire lisse ou endothéliale de progresser dans le cycle cellulaire. Il agit comme antagonistes sur le développement de l'angiogenèse. Ce rôle permet de contrôler ce développement.[24]

c. Les facteurs de croissance angiogéniques :

c.1. Le Fibroblast Growth Factor :

Il a un spectre mitogénique large et joue un rôle dans la migration et la différentiation des cellules cibles (fibroblastes, cellules endothéliales, myoblastes, cellules musculaires lisses). Il est stocké dans le compartiment matriciel de part sa liaison avec les protéoglycanes et est rapidement libéré lors d'une lésion tissulaire. Il est produit par les macrophages, fibroblastes et cellules endothéliales. Cette forme a un pouvoir angiogénique très important.

c.2. Le Vascular Endothelial Growth Factor :

C'est le facteur d'angiogenèse par excellence. Son récepteur principal est le VEGFR-2, qui impliqué dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la migration et la prolifération des cellules endothéliales. Sa liaison au VEGFR-1 a un rôle autorégulateur. Il est contenu dans les plaquettes et les cellules inflammatoires.[25]

d. L'Hepatocyte Growth Factor :

C'est l'un des principaux facteurs libéré par les plaquettes activées. Il est essentiellement impliqué dans la régénération et la prolifération des hépatocytes et la prolifération des fibroblastes. Il stimule aussi l'angiogenèse, induit la mitose des cellules endothéliales, participe à la régénération tissulaire via ses propriétés anti-fibrotiques et lutte contre l'inflammation.

e. L'Insulin-like Growth Factor:

Ce sont des homologues de l'insuline. Facteurs endocrines circulants et locaux élaborés par de nombreux types cellulaires, ils sont détectés dans les sites lésionnels et les fluides cicatriciels.

f. L'Epithelial Growth Factor:

Il stimule la cicatrisation épidermique et l'angiogenèse. [26]-[29]

Tableau IV : Tableau récapitulatif des différents facteurs de croissance dérivés des plaquettes et leurs principales activités [16]

Facteurs	Cellules sources	Activité
TGF β	Plaquettes, macrophages, lymphocytes, fibroblastes	Prolifération des fibroblastes et des cellules endothéliales, synthèse de la MEC
PDGF	Plaquettes, kératinocytes, cellules endothéliales, fibroblastes	Migration et prolifération des fibroblastes, synthèse du collagène Chimiotactique pour les neutrophiles et monocytes
bFGF	Kératinocytes, macrophages, plaquettes	Angiogenèse
KGF (FGF7)	Fibroblastes	Migration et proliferation des kératinocytes
EGF	Plaquettes, kératinocytes, macrophages	Migration et proliferation des cellules endothéliales et fibroblastes

TGF: transforming growth factor; PDGF: Platelet derived growth factor; bFGF Basic fibroblast growth factor; EGF: Epidermal growth factor; KGF: Keratinocyte growth factor; VRGF: Vascular endothelial growth factor.

Partie 2: PRP: Le plasma riche en plaquettes

Le plasma riche en plaquettes est une notion récemment entendue mais encore méconnue pour une grande majorité. Cette partie va donc nous permettre de nous « familiariser » avec ce concept, à travers une définition, quelques mots d'histoire, en y découvrant ses modalités d'obtention, ses domaines d'application et ses caractéristiques. Pour éviter tout abus de langage et toute mauvaise interprétation, il semble indispensable d'insister sur les différences avec les concentrés plaquettaires proprement dits.

I. Définition du PRP

Le plasma riche en plaquettes (PRP) est un produit autologue qui concentre un grand nombre de plaquettes dans un petit volume de plasma et contient habituellement de 3 à 8 fois la concentration normale de plaquettes dans le sang circulant. (Figure 26)

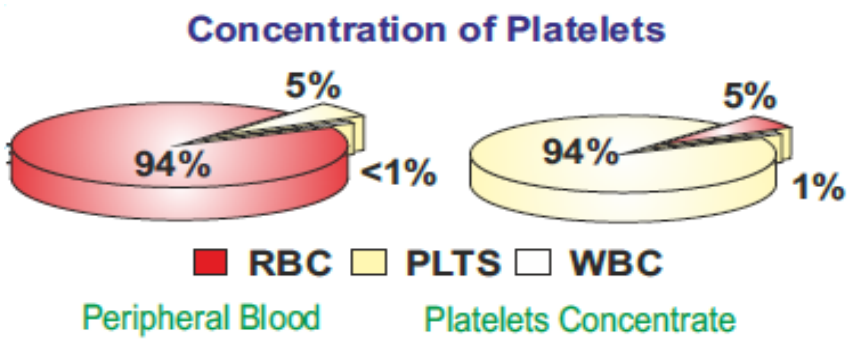


Figure 26 : Différence de concentration plaquettaire entre le sang total et le PRP [30]

Le plasma riche en plaquettes autologues (PRP) est administré comme une thérapie cellulaire proliférative (une méthode d'injection conçue pour stimuler la guérison).

Utilisé de façon extemporanée en application ou injection locale du PRP, les plaquettes ainsi activées sur ce site, libèrent des facteurs de croissance en plus de protéines, cytokines et

autres facteurs bioactifs qui accélèrent le processus de guérison des tissus en initiant et en régulant les aspects fondamentaux de la cicatrisation des plaies[31]. Il fonctionne comme un adhésif tissulaire de fibrine avec des propriétés hémostatiques et d'étanchéité tissulaire, mais diffère de la colle de fibrine et d'autres tissus pauvres en plaquettes parce qu'il offre un potentiel unique favorisant la guérison des plaies et l'ostéogénèse.

Le PRP est un agent hémostatique immédiat et biocompatible, sûr et efficace. Il accélère la réparation endothéliale, épithéliale et épidermique, stimule l'angiogenèse, améliore la synthèse du collagène et favorise la cicatrisation des tissus mous. Il diminue aussi les cicatrices dermiques et renverse l'inhibition de la cicatrisation causée par les glucocorticoïdes. La concentration élevée en leucocytes dans le PRP lui ajoute un effet antimicrobien.

Puisque le PRP est un produit sanguin autologue, il ne présente aucun risque de transmission de maladie infectieuse à condition d'une bonne asepsie du geste, ni de choc allergique[32]. Toutes fois les anticoagulants utilisés peuvent être à l'origine de réactions allergiques ainsi que la dénomination autologue reste relative.

Par ailleurs, des altérations qualitatives et/ou quantitatives des plaquettes peuvent affecter potentiellement la capacité régénératrice du PRP. Le choix de l'anticoagulant et du coagulant, la force de rotation, le nombre de tours et le nombre de centrifugations, la distance entre les particules et le routeur par rapport au volume du sang entier traité, le temps écoulé entre l'activation de l'échantillon et son utilisation clinique, ainsi que la méthode de prélèvement sanguin sont quelques facteurs affectant l'effet biologique du PRP.

Malgré ces variations, la plupart des protocoles suivent une séquence générique qui consiste en la collecte du sang suivie d'une centrifugation initiale pour séparer les éléments du sang puis une deuxième centrifugation pour concentrer les plaquettes.

Il existe divers protocoles décrits dans la littérature des méthodes de préparation du PRP et qui montrent des différences significatives sur les résultats. (Tableau V)

Tableau V : Comparaison de divers protocoles de préparation de concentré plaquettaire[33]

Etude	Volume des leucocytes (ml)	1er Centrifugation		2ème Centrifugation		Concentration plaquettaire
		Force (RCF)	Durée (min)	Force (RCF)	Durée (min)	
Amable et al	4.5	300	5	700	17	$1.4x10^6$ à $1.9x10^6$
Amanda et al	3.5	100	10	400	10	5.4x à 7.3x
Khan et al	478	3731	4	Une seule centrifugation		1.222±166x103
Slichter and Harker	250-450	1000	9	3000	20	5x
Landesberg et al	5	200	10	200	10	$8.3x10^{10}$
Jo et al	9	900	5	1500	15	2.5x
Bausset	10	250	15	250	15	5.57 à $9.35x10^6$
Tamimi et al	8.5	160	10	400	10	$633.2±91.6x10^3$
Mazzocca et al	27	1500	5	6300	20	$472x10^3$
Anitua et al	4.5	460	8	Une seule centrifugation		2.67x
Araki et al	7.5	270	10	2300	10	$189.6x10^4$
Kececi et al	9	250	10	750	10	$679.9x10^3$
Notre série	NS	1200	10	Une seule centrifugation		1.88x

II. Historique :

L'un des plus grands défis de la recherche clinique est de mettre au point des adjuvants chirurgicaux bioactifs pour réguler l'inflammation et potentialiser la cicatrisation. Parmi les nombreux protocoles développés, la colle de fibrine a joué un rôle prépondérant dans la découverte du PRP.

La colle de fibrine imite la phase initiale de la coagulation sanguine, à savoir celle de la fibrinoformation qui convertit le fibrinogène en un réseau de fibrine. Elle amplifie artificiellement le processus de polymérisation naturel de la fibrine au cours de l'hémostase.

Son indication est donc de favoriser localement l'hémostase lors d'interventions chirurgicales et la consolidation des sutures.

En 1909, BERGEL reconnaît la fibrine comme substance capable de favoriser l'hémostase. GREY en 1915, puis HARVEY, un an plus tard, utilisent la fibrine en application locale pour maîtriser les saignements. C'est alors, que pendant une cinquantaine d'années, les recherches sur la fibrine n'avancent guère.[25] Pendant cette période faste, LEVI-MONTALCINI découvre le facteur de croissance nerveux (NGF, années 40), et COHEN, le facteur de croissance épidermique (EGF, années 50). Les premiers facteurs de croissance sont décrits, et dans les années 90, on associe, pour la première fois, facteurs de croissance et régénération tissulaire. [1]

Figure 27 : Premières découvertes de facteur de croissance par LEVI-MONTALCINI(NGF) et COHEN (EGF)[1]

Ce n'est que dans les années 70 que le concept de colle de fibrine apparaît avec MATRAS. En 1972, il décrit la colle de fibrine à travers des études expérimentales et cliniques. Préparée à partir de plasma collecté par des banques de sang, le fibrinogène polymérisant va former, sous l'action de la thrombine et du calcium, la colle de fibrine. Cependant, la faible concentration de fibrinogène collecté dans le plasma rend la première colle de fibrine de stabilité et de qualité moyenne. Il a, par la suite, obtenu de bien meilleurs résultats en préparant la colle de fibrine à partir d'un cryoprécipité. Cette méthode faisant appel à des centaines, voire des milliers de dons de sang et de donneurs avec un grand risque de transmission de pathologies infectieuses (VIH,

hépatite C, autres agents pathogènes) est apparu, rendant l'utilisation de cette colle de fibrine limitée.[3], [25] Pour pallier à ce problème, le thermo traitement a été utilisé afin de réduire considérablement le risque de transmission, sans toutefois atteindre le risque zéro. En 1978, Food and Drug Administration interdit l'utilisation de colles de fibrine car le risque de transmission de pathologies virales et autres demeure trop important.

L'interdiction d'utilisation de la colle de fibrine aux USA, en 1978, va être un véritable tremplin dans la découverte et le développement du PRP. En effet, pour pallier au risque de transmission de pathologies, les recherches vont se tourner vers l'élaboration d'un produit autologue.

L'engouement des cliniciens pour le concept de thérapie cellulaire par les facteurs de croissance va relancer la recherche technologique. En 1994, TAYAPONGSAK décrit l'Autologous Fibrin Adhesive (AFA, fibrine adhésive autologue), lui servant à maintenir des fragments de greffes osseuses dans une masse cohérente. Il utilise le sang du patient, prélevé 2 à 3 semaines avant l'intervention et nécessitant 2 jours de manipulation avant d'être prêt à l'emploi. Il voulait concentrer le fibrinogène, il a obtenu, sans le savoir le premier PRP. [3]

Le PRP a été ensuite décrit par Whitman et al. en 1997 comme un dérivé de la colle de fibrine fabriqué par Matras, et son utilisation a été largement citée dans la littérature médicale et dentaire[34]. Il prélève le sang dans un tube avec un anticoagulant (CDA) afin de prévenir la coagulation, et donc l'activation des plaquettes et la sécrétion de facteurs de croissance présents dans leurs granules au cours de la préparation du PRP. Il comprend, à ce moment là, qu'il est fondamental de repousser l'activation des plaquettes juste avant leur application sur le site chirurgical. Le sang du patient subit une double centrifugation à des vitesses différentes, le buffy coat est ainsi récupéré. Il contient le plasma et les plaquettes concentrées. Il est mélangé à la thrombine bovine qui active les plaquettes, et au chlorure de calcium qui déclenche le processus de coagulation.

En 1997, AKIZUKI utilise le PRP lors d'une arthroplastie du genou.[1] En 1998, MORAES et ses collègues utilisent le PRP en dermatologie pour réduire le temps de cicatrisation, tout comme MAN et son équipe, en 2001, dans le domaine de la chirurgie plastique.[35]

La suite fera l'objet d'une grande exploitation de ce domaine menant à la recherche et au développement de nombreux protocoles simplifiés et des centrifugeuses. Les protocoles vont utiliser généralement une double centrifugation, la prise de sang se faisant immédiatement avant l'intervention. Des séparateurs de cellules des laboratoires d'hématologie seront, dans un premier temps, utilisés puis abandonnés, laissant place à des machines de plus en plus simples, spécifiques et automatisées (ex : Harvest SmartPReP®).[3], [25]

EL-SHARKAWY et son équipe réalisent, en 2007, des études in vitro sur le PRP démontrant ainsi la présence de nombreux facteurs de croissance impliqués dans la régénération tissulaire (PDGF, TGF-1, IGF-1, FGF-b, VEGF…). [35]

L'application du PRP a acquis une grande popularité au début de l'année 2009, quand deux joueurs de football américain de Pittsburgh, Hines WARD et Troy POLAMALU, ont reçu une thérapie par PRP peu de temps avant leur triomphe lors du Super Bowl. En effet, WARD, victime d'une rupture partielle du ligament latéral interne du genou, a pu participer à la finale alors que son indisponibilité avait été établie à 6 semaines. Quant à POLAMALU, sa participation avait été écartée en raison d'une déchirure musculaire au mollet. Le traitement par PRP leur a permis d'accélérer la cicatrisation et de réduire, ainsi, la durée de convalescence. [36]

Bien que la plupart des résultats positifs ont été rapportés, il n'existe aucune preuve concluante de l'effet du PRP sur la guérison des tissus et il reste néanmoins de nombreuses questions et des zones d'ombre non résolues et donc pas d'<<Evidence Based Medecine>>[37].

La recherche montre maintenant que les plaquettes apportent aussi plusieurs protéines bioactive responsables d'induction de macrophages, des cellules souches et ostéoblastes qui favorisent non seulement la détersion des tissus dégénérés et nécrotiques, mais améliore aussi la régénération tissulaire et la guérison.

La popularité du PRP s'est agrandie au fur et à mesure que les médecins ont remarqué les résultats cliniques dans cette utilisation de concentrés plaquettaire propres au patient. La croissance de cette thérapie cellulaire proliférative a compté principalement sur des anecdotes et des rapports de cas. Historiquement, il y a eu peu d'études analytiques et d'études cas témoins pour prouver l'efficacité du PRP. De ceux qui existent, la taille de l'échantillon a été trop petites pour permettre la généralisation de conclusions, de plus, le manque de consensus sur la technique, le nombre d'injections, l'espacement d'injections, la concentration de plaquettes sur la ligne de base, avec ou sans leucocytes dans l'injection, l'activation exogène de plaquettes injectées et même une définition de candidats appropriés à la procédure[18].

III. Protocole d'obtention du PRP :

1. La centrifugation : Principe et généralités

C'est une méthode qui utilise la force centrifuge pour séparer les différentes particules en suspension dans une solution liquide. Une rotation très rapide est communiquée au liquide dans le tube. En l'occurrence, dans le cas étudié, il s'agit du sang. Les particules de sang, de nature, de masse et de taille différentes, vont se disposer à des endroits différents du tube, et ainsi être séparées. Les constituants sanguins les plus gros et les plus lourds vont se retrouver au fond du tube, les plus petits et les plus légers, à proximité de l'axe de rotation.

	Densité moyenne (g/ml)	Volume moyen (10^{-15} l)
Plasma	1026	
Plaquettes	1058	9
Monocytes	1062	470
Lymphocytes	1070	230
Neutrophiles	1082	450
Globules rouges	1100	87

Figure 28 : Volume et densité des composants sanguins

Les protocoles de centrifugation sont, bien souvent, décrits en tours/minute dans la littérature. Cela n'a aucun sens, une vitesse de rotation seule ne suffisant pas à refléter une force. La distance moyenne entre le tube et l'axe de rotation est un critère important. Ainsi, la force centrifuge relative (RCF) est en fonction de la vitesse de rotation et de la distance entre l'axe du routeur et le tube à centrifuger (ou rayon de rotation).

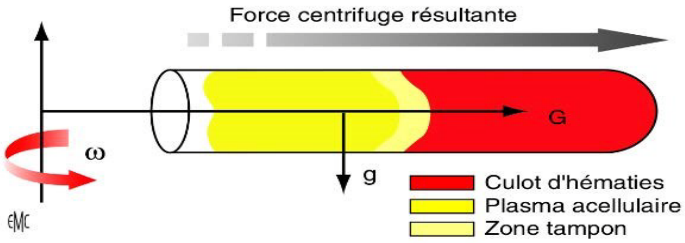


Figure 29 : Séparation des constituants du sang selon leur taille et leur masse[23]

- Calcul de la RCF par équation mathématique :

La force centrifuge relative en g est fonction de la vitesse en tours/min du routeur et de la distance entre l'axe du routeur et le point considéré (ou rayon de rotation) selon la formule :

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

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

- Calcul de la force centrifuge relative (RCF) par l'utilisation du nomogramme :

La RCF peut aussi être calculée avec un nomogramme : en reportant les points sur les échelles «rayon » et «rotation/minute », la droite passant par ces deux points coupe l'échelle « RCF » en un point.

Exemple : quelle est la force centrifuge relative en g pour un routeur ayant un rayon de rotation de 10 cm et une vitesse de rotation de 4 000 tours par minute ? Réponse : 2 000 g. En effet, en reliant les points reportés sur l'échelle de la rotation par minute et le rayon du nomogramme ci-dessous, la droite coupe l'échelle de la force de centrifugation relative à 2000g.

Certaines plaquettes sont piégées entre les hématies, pour affiner la séparation, il faudrait augmenter la force de centrifugation. En contre partie, si cette dernière est trop importante, un pourcentage de plaquettes va s'activer et libérer immédiatement les facteurs de croissance. Par exemple, à 400 g le pourcentage d'activation des plaquettes est de l'ordre de 5 % seulement contre 40 à 70 % à 3 000g. [23]

Les protocoles essayent donc de maintenir des forces modestes comprises entre 160 g et 800 g. Il en est de même pour les temps de centrifugation. Ces derniers doivent rester suffisants pour permettre la séparation des éléments sanguins, soit environ une dizaine de minutes. Il n'existe peu de corrélation entre les critères de centrifugation et la qualité des concentrés plaquettaires. Les différences entre les résultats s'expliquent davantage par les grandes variations interindividuelles qui existent dans la constitution du sang. [23]

Depuis la prise de conscience que les concentrés plaquettaires sont riches en facteurs de croissance, de nombreux protocoles ont été proposés.

1.1. Protocoles double centrifugation :

Marx et Co. ont déclaré qu'une technique à double centrifugation était nécessaire afin de concentrer les plaquettes du sang autologue.[38] Le sang veineux est prélevé sous anticoagulant, évitant ainsi l'activation et la dégranulation du contenu des plaquettes. Une première centrifugation, ou soft spin, sépare le sang en trois:

- Au fond du tube, on retrouve les hématies et les leucocytes, représentant 55% du volume total.
- En surface, se trouve le plasma acellulaire, ou plasma pauvre en plaquettes (PPP) occupant 45% du volume. Il est essentiellement composé de molécules plasmatiques circulantes dont le fibrinogène.
- Le buffy coat, ou manteau blanchâtre, se situe entre ces deux zones. Il représente 5% du volume total, et comprend des concentrations en plaquettes et en fibrinogène accrues.

L'étape suivante consiste à isoler cette couche intermédiaire, à l'aide d'une seringue stérile ou de façon automatique selon les protocoles, afin de lui faire subir une seconde centrifugation. Ainsi, lors du recueillement du PRP, il est possible, et même fort probable, que des hématies et une petite quantité de plasma acellulaire aient été prélevées. La deuxième centrifugation, ou hard spin, plus longue et plus rapide, permet d'obtenir à nouveau trois couches :

- Quelques hématies résiduelles au fond du tube
- En surface, le PPP, plasma acellulaire représentant environ 80% du volume total
- Entre ces deux dernières, une couche blanchâtre correspondant au PRP.

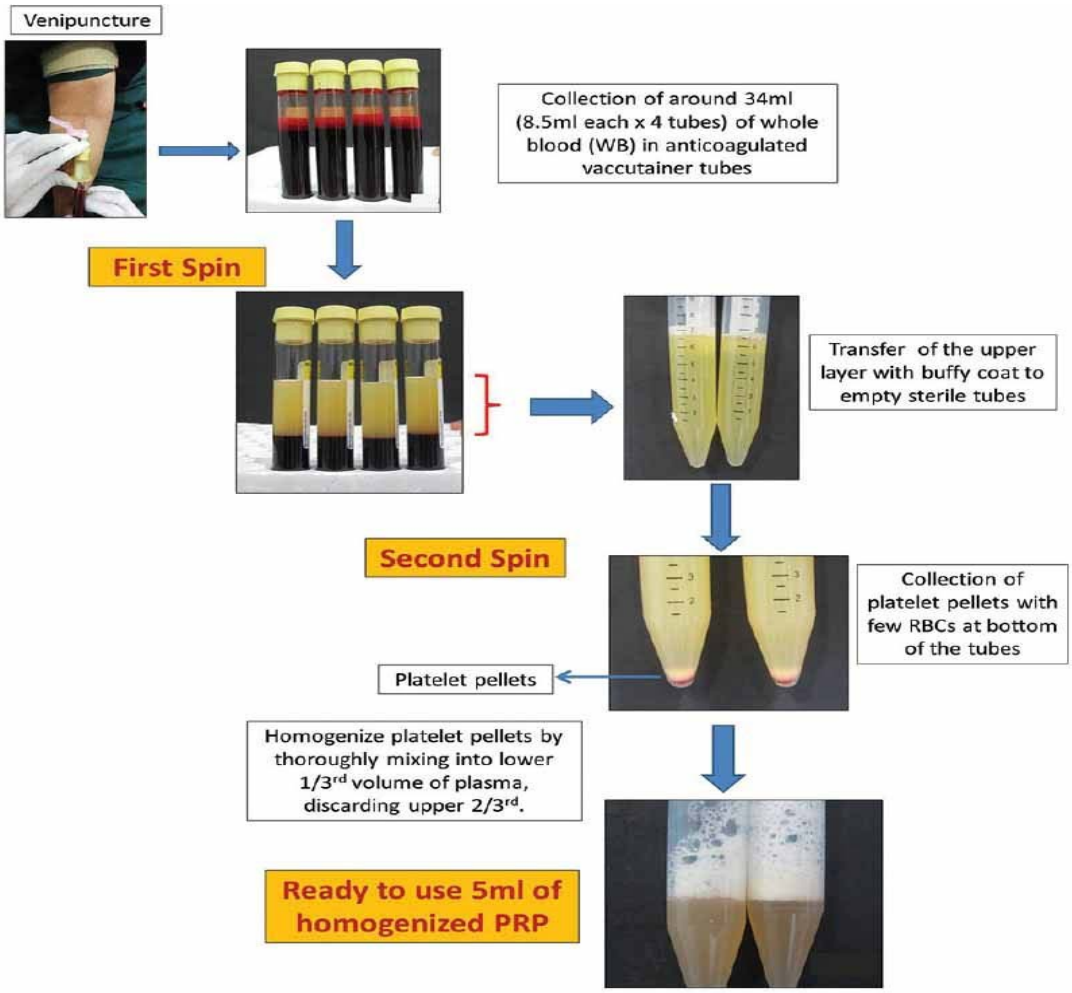


Figure 30 : Les étapes de préparation du PRP [33]

Le PRP est relativement aisé à recueillir. Avec une seringue stérile, le PPP est retiré en majeure partie de manière à ne laisser que le strict nécessaire à la remise en suspension des plaquettes concentrées. Après agitation, le PRP est obtenu. Le volume recueilli est relativement minime par rapport au volume de sang prélevé initialement.[22], [23]

Plusieurs protocoles utilisant la double centrifugation ont été développés pour faciliter l'application clinique du PRP.[39] Afin de simplifier et d'optimiser la production du PRP, les laboratoires peuvent jouer sur les différents paramètres suivants :

- Le volume de sang total, initialement prélevé
- L'utilisation ou non d'un anticoagulant
- La méthode de prélèvement
- Le temps et la vitesse de centrifugation
- La (ou les) molécule(s) utilisée(s) pour l'activation du PRP
- La durée de la procédure
- Le volume final de PRP recueilli.

Kaux et Co, en 2009, ont comparé cinq techniques de préparation du PRP en vue du traitement de tendinopathies (Figure 31). Son objectif était de recueillir un volume minimal de PRP afin de diminuer la pression lors de l'injection et de minimiser les douleurs, tout en présentant une concentration élevée en plaquettes. Idéalement, le but était d'obtenir 1mL de PRP avec la concentration en plaquettes la plus élevée.

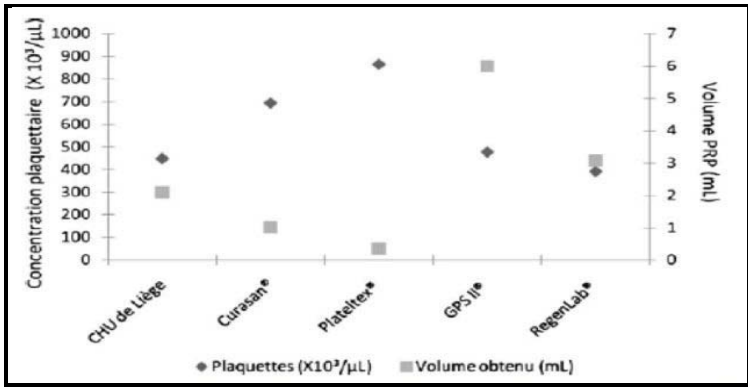


Figure 31: Comparaison de cinq techniques de préparation du PRP [40]

Il en a conclut que la technique Plateltex® permettait de recueillir le PRP le plus concentré ($865x10^3$ plq/L) dans le volume le plus faible (0,34 mL). Cependant, l'impératif préliminaire d'injecter 1mL de PRP lui conféra de réaliser l'opération à trois reprises.[41]

Tableau VI : Tableau illustrant les informations techniques de différents systèmes de préparation (double centrifugation) du PRP.

Nom du protocole	Volume de sang prélevé	Anti-coagulant utilisé	Méthode de prélèvement	Centrifugation n°1	Centrifugation n°2	Activation	Durée
Plateltex® [24,25]	50 mL (8,5 mL /tube)	CDA	Seringage	160g – 180g pendant 10 minutes	1200g ou 1000g pendant 10 minutes	Gluconate de calcium + batroxobine	
PCCS® [13]	60 mL	CDA	Par un système d'insufflation d'air	3000 tours/min (environ 800g) pendant 3 minutes et 45 secondes	3000 tours/min pendant 13 minutes	Thrombine + chlorure de calcium par seringue à embout automélangeur	20 à 40 minutes
Smart Prep® [13, 28]	60 mL	CDA	décantation	Centrifugation continue à des vitesses différentes			12 minutes

Le système PCCS® apporte un début d'automatisation. Les tubes à centrifugeuse sont remplacés par deux poches plastiques solidarisées par un anneau et reliées entres elles par un tubule clampé. Après la 1ère centrifugation, le praticien retire le clamp du tubule, et insuffle, à l'aide d'une seringue, de l'air dans la 1ère poche, via une valve. Le liquide en superficie (PPP + PRP) est donc chassé vers la seconde poche. L'étape est finit quand quelques hématies pénètrent dans cette seconde poche. Après la seconde centrifugation, la procédure demeure identique. L'air est insufflé à la 2ème poche pour chasser le PPP en sens inverse. La naissance de ce protocole fut un premier pas de l'industrie médico-scientifique pour fournir des machines et des protocoles simplifiés et adaptés.

Cependant, il subsiste encore quelques manipulations humaines délicates, ce qui disparaît avec le système SmartPrep®.

Figure 32 : Chambre de centrifugation du protocole SmartPrep®[25]

Ce protocole, entièrement automatisé et facile d'utilisation, fait figure de leader dans le domaine de la production de PRP à visée chirurgicale. Son fonctionnement repose sur un dispositif constitué d'une double chambre de centrifugation (une pour le sang, l'autre pour le plasma) permettant une décantation et donc une séparation automatique des différentes couches de sang centrifugé. [23]

1.2. Protocoles à centrifugation unique :

Dans ces systèmes, le sang prélevé sous anticoagulant subit une seule et simple étape de centrifugation, seule modification notable par rapport aux protocoles décrits précédemment.

Le choix s'est porté sur le système GPS II® (Gravitational Platelet Separation system) pour illustrer ces propos. Dans une seringue de 60 mL, 6 mL de citrate (anticoagulant) et 54 mL de sang du patient sont mélangés. Le contenu de cette seringue est ensuite déversé dans le «GPS®II container», tube à centrifugeuse luer-lock contenant une valve rouge et une valve jaune. Le «container» est ensuite placé dans la centrifugeuse, en face d'un tube de solution de chlorure de sodium jouant le rôle de contrebalance. Ces tubes sont centrifugés pendant 15 minutes à une vitesse de 180g. A la fin de cette étape, les trois couches habituelles sont obtenues (PPP,PRP,GR)

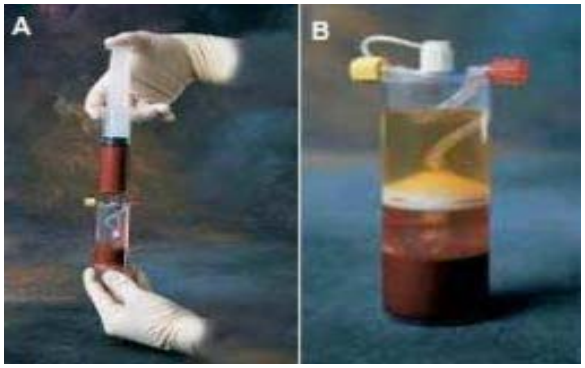


Figure 33 : Préparation à la centrifugation (A). Obtention de trois couches distinctes (B)

Le PPP est aspiré à l'aide d'une seringue de 30mL via la valve jaune. Il servira à produire la thrombine autologue. Ensuite, une seconde seringue (10mL), connectée à la valve rouge va permettre l'aspiration du mélange PRP – hématies, préalablement agité pendant 30 secondes.

Figure 34 : Aspiration du PPP (A) puis recueillement du mélange PRP-hématies (B)[25]

Ainsi, environ 10 mL de PRP et 1 mL de thrombine sont obtenus, puis portés sur une seringue à double mélange. Après injection, un gel de PRP se forme en 15 secondes environ. [42]

1.3. Centrifugeuses utilisées :

Au même titre que les protocoles et méthodes de préparation du PRP, les centrifugeuses inondent le marché et font l'objet d'une recherche et d'un développement de tout instant. Ainsi, nous citons quelques unes à titre informatif, la liste étant loin d'être exhaustive.

Le laboratoire Separation Technology a par exemple commercialisé la centrifugeuse PlasmaPreP® qui réduit considérablement le temps de rotation. Quatre préprogrammes y sont

décrits, dont la préparation du PRP en 30 secondes. Cette centrifugeuse accepte des tubes de hauteur et de diamètre variables, et apporte une sécurité de manipulation (déséquilibre automatiquement arrêté, couvercle verrouillé pendant l'intégralité de la rotation). [44]

D'autres centrifugeuses sont sur le marché comme Spectrafuge 6C® (6500 rpm) du laboratoire Labnet International.[45]

Figure 35: Centrifugeuses Spectrafuge 6C® (gauche) et PlasmaPrep® (droite) [45]

1.4. Protocoles sans centrifugation :

Cette méthode, amenée et étudiée par Sumida et ses collègues, en 2006, est à l'heure actuelle la moins utilisée et la moins développée sur le marché. En effet, faute des études et des recherches, les protocoles sans centrifugation ne témoignent pas d'une grande fiabilité quant à la préparation de PRP. De leurs études Sumida et coll. avaient trouvé 3 polymères hydrosolubles capables de séparer les plaquettes des autres composants du sang: Polysel de sodium de l'Acide Glutamique, un polymère de phosphocholine et Polysel de sodium de l'Acide Aspartique. [46]

En octobre 2010, le laboratoire Curasan® a commercialisé un système capable de concentrer des médiateurs de thrombocytes sans avoir recours à la centrifugation, l'ATR (Advance Tissue Regeneration) system. 8 mL de sang du patient sont mélangés à un anticoagulant et deux agents de sédimentation. Après une latence de 50–60 minutes, 3.5mL de plasma riche en plaquettes surnage, puis subit un processus de séparation dans le système ATR,

à l'aide d'une solution d'hydrogénocarbonates. L'addition d'eau va ensuite permettre l'activation des thrombocytes et la libération des facteurs de croissance. Le concentré de médiateurs de thrombocytes (CMT) obtenu d'entre 0,50 et 1mL peut être utilisé dans les 60 minutes. [47]

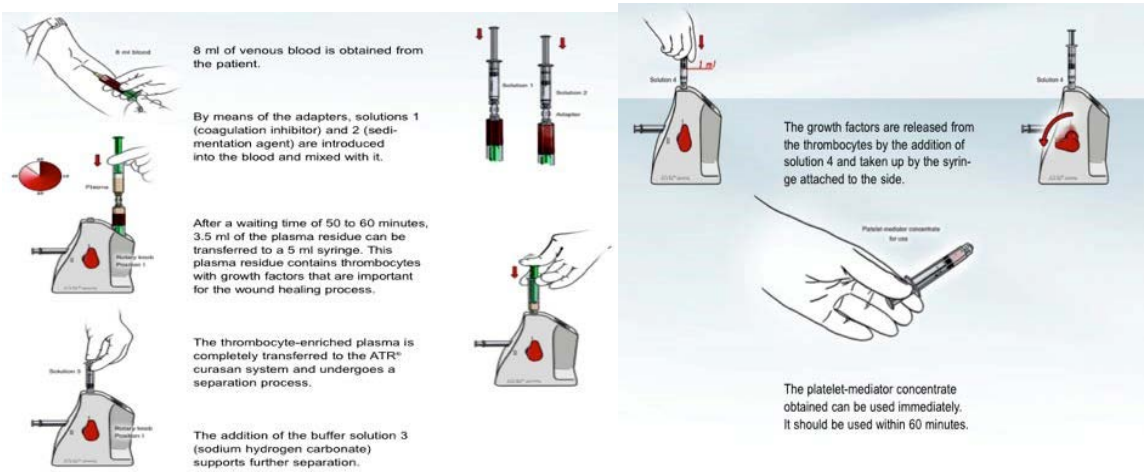


Figure 36 : Protocole sans centrifugation ATR du laboratoire Curasan®[47]

2. Comparaison des trois techniques de préparation :

Comme dit précédemment, la méthode de séparation sans centrifugation est une technique lourde et alternative dont le peu de connaissances, de recherches, et des résultats conduisent à mettre ce protocole en dernier plan.

Une étude expérimentale chez le lapin a été menée par Nagata et son équipe afin de comparer la quantité et la qualité des plaquettes d'un PRP issu d'une centrifugation unique et d'une double centrifugation. [48]

10 mL de sang on été prélevés sur chacun de 10 lapins blancs adultes de Nouvelle Zélande. Chaque échantillon de sang a été divisé en deux parties égales. 5 mL ont été centrifugés selon un protocole de centrifugation unique (groupe I) et les 5 autres selon une double centrifugation (groupe II). Le nombre et la qualité des plaquettes de chacun des PRP obtenus ont été étudiés.

En conclusion, il a été rapporté que le protocole double centrifugation conduit à des concentrations en plaquettes supérieures, mais qu'il provoque, aussi, des modifications de leur morphologie pouvant affecter la capacité de régénération du PRP. Selon Marx, une plaquette endommagée ou rendue non viable par le protocole ne peut sécréter de facteurs de croissance bioactifs. [48]–[50]

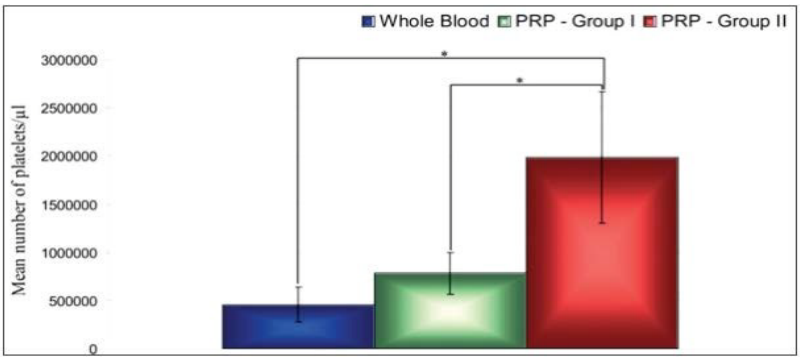


Figure 37 : Comparaison de la concentration en plaquettes obtenue après simple ou double centrifugation[50]

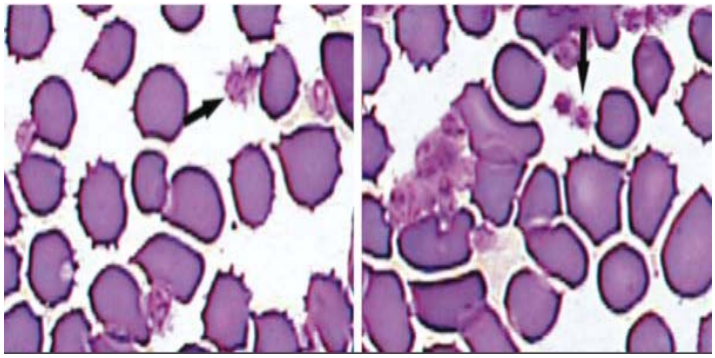


Figure 38 : Observation des plaquettes en microscope après simple centrifugation (gauche) et double centrifugation (droite)[50]

Marx et ses collègues ont déclaré qu'une double centrifugation était nécessaire pour obtenir une concentration significative des plaquettes, alors qu'Anitua démontre une cicatrisation plus rapide des tissus mous traités par un PRP issu d'un seul spin. [38], [50]

En 2003, seulement deux systèmes de préparation, SmartPrep et PCCS, étaient approuvés par la FDA. [25]

En 2012, la liste s'agrandit : les systèmes Fibrinet, RegenKit ou PCCS2 font l'objet d'une approbation.[51]

Enfin en 2015, la FDA publie la liste des approbations des demandes de périphériques biologiques de l'année 2014 parmi laquelle y figurent les systèmes SmartPrep2 ou Endoret. [51]

Tableau VII : Quelques protocoles approuvés par la FDA[52]

Système commerciale	Vol sang (ml)	Centrifugation (No.)	Vol PRP (ml)	Concentration plaquette	Activateur (+/-)	Leucocytes (+/-)
Cascade®	9-8	1	4-9	1-1.5x	$CaCl_2$	-
GPS III®	60	1	10	9.3x	Thrombin	+
ACP®	9	1	3	2-3x	Aucun	aucun
Smart PRP2®	20-120	2	3-20	4-6x	Aucun	+
PRGF®	9-72	1	4-32	2-3x	$CaCl_2$	-
Magellan®	30-60	2	6	3-7x	$CaCl_2$	+
Angel®	40	2	4	1-18x	Aucun	+/-
Genesis CS®	30-60	1	4-10	9x	$CaCl_2$	NS
Sequire®	50	2	5	1.6x	Thrombin Bovine	NS
Platelex®	50	2	4-6	NS	Batroxobin	+
Symphony II PCS®	55-110	1	NS	3-6x	Thrombin Bovine+$CaCl_2$	NS
RegenLab®	8	1	3-5	1.88x	Aucun	NS

Les protocoles demeurent nombreux et variés, le marché du PRP attise les convoitises. Les données, les connaissances et les résultats évoluant, les laboratoires s'évertuent à rechercher le « système de préparation idéal ».

Pour notre étude, on a choisi le protocole à centrifugation unique par le matériel RegenKit® ACR/BCT3 qui est un système à circuit fermé et complet donc il assure plus de sécurité et de facilité au geste. De plus sa centrifugeuse automatique préprogrammée RegenLab®Tdl-40b permet d'obtenir un taux de plaquettes satisfaisant de 1.88 fois la valeur initiale qui correspond aux valeurs thérapeutiques cité dans différents études[2], [33], [43].

Il est ainsi difficile, voir impossible, à l'heure actuelle, de mettre un protocole en avant par rapport à l'autre. De nombreux autres paramètres variables entrent en compte (concentration optimale en plaquettes, vitesse de rotation, temps de rotation, anticoagulant utilisé).

IV. Différences avec les autres concentrés plaquettaires :

Afin de faire face à certains abus de langage et d'éventuelles confusions, il est nécessaire, voir indispensable, d'établir une étude comparative entres les différents concentrés plaquettaires. En effet, le terme « PRP » est parfois utilisé de façon erronée.

D'une part, le PRP est un concentré plaquettaire différent de celui préparé, développé et utilisé en hématologie transfusionnelle. Ce dernier est destiné à être transfusé dans la circulation sanguine générale ou à fournir, à partir d'un pool de donneurs, un produit pour l'industrie pharmaceutique (cryoprécipité).

Dans cette famille, deux types de concentré se distinguent : **Les concentrés plaquettaires standards** (CPS) et **les concentrés plaquettaires d'aphérèse** (CPA).

Les **CPS** sont obtenus à partir d'un don de sang total par centrifugation unique puis séparation. Les **CPA**, quant à eux, sont obtenus auprès d'un donneur unique par thrombophérèse grâce à un séparateur automatique de cellules en circulation extracorporelle.

La prescription de ces concentrés plaquettaires est particulière et requiert un groupage ABO et rhésus avec deux déterminations. Le nombre d'unités de sang, le poids du patient, la numération plaquettaire, la présence éventuelle d'un syndrome hémorragique, et l'identification

du patient et du prescripteur sont requis. Leur utilisation est, bien souvent, avérée pour pallier à un défaut de la qualité des plaquettes ou à une thrombopénie.[53]

Cette famille est donc à distinguer de celle des plasmas enrichis, dont le **PRP**, utilisés en application topique, issus du patient lui-même, par une simple ou double centrifugation.

Il existe un large éventail de préparations biologiques utilisant le terme arbitraire « plasma riche en plaquettes », bien qu'elles emploient divers protocoles et qu'elles diffèrent quantitativement et qualitativement.

Les produits de cette famille ont donc été classés et séparés en 2009, par la fondation POSEIDO [54], selon deux paramètres clés : la présence d'un contenu de cellules (principalement les leucocytes) et l'architecture de fibrine.

- **Le Pur Plasma Riche en Plaquettes ou P-PRP** est une préparation sans leucocytes et avec un réseau de fibrine de faible densité après activation. Sous forme liquide ou de gel activé, il peut être injecté ou placé sur une plaie. Le gel de PRP est un adjuvant chirurgical adéquat dans de nombreuses situations, tandis que la solution de PRP (à l'avantage d'être liquide) avant activation, peut être injectée dans diverses situations de la chirurgie maxillo-faciale et plastique ou encore en application orthopédique. Les systèmes EndoRet® et Regenlab® en font partie.
- **Le Plasma Riche en Plaquettes et Leucocytes ou L-PRP** est une préparation riche en leucocytes et avec un réseau de fibrine de faible densité après activation. Comme le P-PRP, il peut se trouver sous la forme gel ou liquide, être injecté ou placé sur une plaie. De nombreux résultats intéressants en chirurgie générale et orthopédie ont été noté. Au cours de ces dernières années, une multitude de protocoles de préparation ont été développés (SmartPrep®, Plateltex®).
- **Le Pure Fibrine Riche en Plaquette ou P-PRF** est une préparation sans leucocytes mais avec un réseau de fibrine haute densité. Sans anticoagulant, l'activation des plaquettes se fait au contact du tube créant un réseau de fibrine dans lequel elles sont piégées. Ce produit

n'existe que dans une forme gel activée. Sa forte matrice de fibrine lui confère la capacité d'être manipulé comme un vrai matériau solide. Le seul produit commercialisé sous cette forme est Fibrinet®PRFM.

- **Le Fibrine Riche en Plaquettes et Leucocytes ou L-PRF** est une préparation riche en leucocytes et avec un réseau de fibrine haute densité. Ils sont utilisés de la même façon que le P-PRF. Sa préparation est basée sur le concept d'une centrifugation unique, n'employant ni anticoagulant ni activateur de sang. Le système certifié et commercialisé sous le nom intra-Spin®. Le L-PRF est la technique de choix en chirurgie orale et maxillo-faciale, compte tenu de la grande maniabilité des caillots et membranes avec les techniques de chirurgie actuelles.

Ce système de classification a été validé par une conférence de consensus en 2012, et fait l'objet d'une ligne directrice pour toutes les publications sur le sujet depuis 2013. [54], [55]

A cette classification, il semble judicieux d'y associer le terme PRGF (Plasma Rich in Growths Factors) décrit par Anitua comme étant le sang autologue concentré en plaquettes. Il est préparé à partir d'une seule étape de centrifugation (8 minutes à 1800 tours par minute), utilisant le citrate de sodium comme anticoagulant, du chlorure de calcium et de la thrombine comme activateurs et dénué de leucocytes. Le PRGF contient de nombreuses protéines plasmatiques et des facteurs de coagulation, sous une forme gélatineuse.[56], [57]

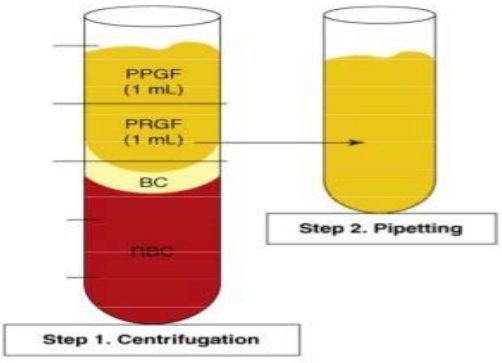


Figure 39 : Préparation du PRGF [25]

En résumé, le thème abordé fait état d'injections de concentrés plaquettaires, soit le P-PRP ou L-PRP obtenu par le Regenkit®. La présence ou l'absence de leucocytes fera l'objet d'une réflexion dans la suite de l'étude.

V. Caractéristiques du PRP :

1. Concentration en plaquettes :

Une numération plaquettaire chez un individu sain se situe entre 150 et 400 x 103 plaquettes/L de sang. Une grande question freine l'essor de l'utilisation du PRP : «Quelle doit être la concentration idéale en plaquettes afin d'obtenir un résultat clinique optimal ? ». Aujourd'hui encore, ce problème n'est pas résolu.

En 2001, Marx déclare qu'une concentration inférieure à 1000 x 103 plaquettes/L de sang ne serait pas fiable pour améliorer la cicatrisation. [58]

Ce même Marx, en 2004, annonce, cette fois ci, qu'un PRP doit avoir une concentration en plaquettes de 300 à 400% de celle du sang entier afin d'être considéré comme un « PRP thérapeutique ». [49]

Des concentrations plus faibles ne seraient pas efficaces, tandis que des concentrations plus élevées n'apporteraient pas davantage d'efficacité. [49], [58]

Or, Sanchez [43], lors d'une conférence sur le PRP en 2012, affirmait ceci :

- [plaquettes] x 4-5 : mauvaise réponse
- [plaquettes] x 2 : bonne réponse
- En dessous : pas d'effets
- Au dessus : risque d'effets indésirables

En effet, selon lui, il n'y a pas que le nombre de plaquettes qui est important, les facteurs plasmatiques le sont tout autant. « On ne prépare pas un concentré plaquettaire, mais un plasma enrichi en plaquettes ». [43]

Concentrer fortement les plaquettes au détriment des facteurs plasmatiques serait donc, selon Sanchez, un moyen inadéquat d'optimiser l'utilisation du PRP. Les études s'orientent donc vers la découverte de cet équilibre.

L'étude de Giusti et son équipe (2014) sur une culture de ténocytes humains a montré qu'une concentration en plaquettes située entre 500 et 1000 x 103/L stimule la prolifération, la migration cellulaire et la synthèse de collagène. Au-delà, l'effet est inhibiteur.[59]

En 2015, Kaux, Crielaard, Drion et Croisier ont annoncé que la concentration optimale en plaquettes était inférieure à 1000 x 103/L soit 3 à 4 fois la concentration sanguine. Une concentration supérieure à 1200 x 103 plaquettes/L aurait un effet paradoxal de l'inhibition de la synthèse de collagène, ce qui entraînerait le phénomène de fibrose. [60]

Les données de notre étude rejoignent donc celles de la littérature concernant la concentration optimale en plaquettes avec une valeur moyenne de 445x103/L soit 1.88x la valeur normale des plaquettes.

2. Présence de globules rouges :

Selon Scott, Khan et al, la présence de globules rouges dans le PRP aurait un effet délétère sur la réparation tissulaire, via la présence de radicaux libres libérés lors de leur lyse. [61]

L'une des causes du choix des tubes Regenlab est qu'ils contiennent le thixotropic gel en plus de l'anticoagulant. C'est un gel séparateur qui agit comme une barrière entre les globules rouges et le plasma. Ainsi, notre PRP ne contient pas de globules rouges.

3. Présence de leucocytes :

Cela reste un point de discussion important aujourd'hui : « Le PRP doit-il contenir des leucocytes ? »

En effet, Sanchez et Letartre seraient favorables à un PRP dénudé de leucocytes. Ces cellules dégraderaient les tissus en libérant des agents toxiques (myélopéroxdase, métalloprotéinases), retarderaient la cicatrisation (fibrinolyse), contribueraient à l'inflammation et n'auraient pas d'effets bénéfiques contre une éventuelle contamination. [62], [63]

Mazzocca et ses collègues (2012) ont étudié l'effet antibactérien du PRP contre Staphylococcus aureus, epidermitis, aureus résistant à la méticilline et Propionobacterium acnes. Ils en ont conclut qu'il n'était pas lié à la présence de globules blancs. Cet aspect est confirmé par Dragoo (2012) : à 14 jours, il n'observe aucune différence au niveau de la réaction inflammatoire provoquée par un PRP riche et un PRP faible en globules blancs. [60]

Cependant, les leucocytes ne sont pas seulement des cellules inflammatoires. De part leurs différentes chimiokines, leurs cytokines anti-inflammatoires et leurs peptides opïodes (endorphine, dynorphine-A), elles ont des effets anti-nociceptifs. Ces cytokines contrecarrent les effets des médiateurs pro-inflammatoires au cours des premières phases de l'inflammation.

Certains groupes ont donc préconisé que la présence de leucocytes peut être négative pour le résultat thérapeutique en raison d'un risque de stimulation du processus inflammatoire après injection au niveau du site blessé. D'autres n'ont trouvé aucune raison valable de les annuler, leur présence pouvant augmenter la libération de facteurs de croissance, de médiateurs anti-douleurs et l'activité anti-infectieuse naturelle.

Cet effet semblerait dépendre du type de globules blancs (lymphocytes, monocytes), de leur quantité au sein du PRP et de l'état dans lequel ils se trouvent après centrifugation (activés, détruits, ou dans un état de stimulus inflammatoire). [55]

4. Utilisation d'anticoagulant :

L'anticoagulant a pour but d'éviter la formation trop rapide du caillot de fibrine, avant même de rendre le PRP utilisable. Un certain nombre d'anticoagulants existe, seulement deux semblent appropriés pour la production du PRP.

En Chine, une étude a examiné l'effet des anticoagulants sur le PRP. Le Citrate-Dextrose Adénosine acide (CDA-a) et le Citrate-Théophylline-Adénosine-Dipyramidole (CTAD) ont obtenu de meilleurs résultats dans le maintien de l'intégrité des structures des plaquettes que l'héparine et le citrate de sodium. De même, les PRP préparés à l'aide du CDA-a ou du CTAD ont significativement amélioré la prolifération des cellules stromales de la moelle humaine par rapport aux PRP préparés à l'aide de citrate de sodium ou d'héparine.

L'EDTA n'est pas utilisé. Il provoque des dommages structurels, biochimiques et fonctionnels des plaquettes.

Ainsi, parmi ces deux anticoagulants de choix, le CDA-a est le plus retrouvé. Parfois, l'adénosine est remplacée par le phosphate. [58], [64]

Le citrate étant légèrement acide, il est fortement recommandé d'utiliser un tampon $NaHCO_3$ de telle sorte que le pH soit optimal (supérieur à 8) avant l'injection. [41]

Durant notre étude, nous avons utilisé des tubes contenant le citrate sans pour autant le tampon. Ce qui peut expliquer la douleur ressentie par la plus part des patients au moment de l'injection du PRP durant les premières séances malgré l'application d'Emla. Nous avons alors décidé d'introduire dans notre procédure l'injection d'anesthésie locale au cours de chaque séance. Nous avons noté une amélioration remarquable de la douleur et les patients sont devenus plus adhérant au traitement.

Il est à noter que l'emploi d'un anticoagulant n'est pas nécessaire dans le cas où l'injection du PRP liquide se ferait instantanément après la prise de sang.

5. Utilisation d'activateurs :

La gélification correspond à l'étape de formation du caillot. Le fibrinogène plasmatique doit être converti en fibrine qui polymérise et forme ainsi un réseau tridimensionnel adhésif. Pour cela, avant son utilisation, le PRP doit être mis au contact d'une source de calcium et d'une enzyme capable de transformer le fibrinogène en fibrine polymérisée.

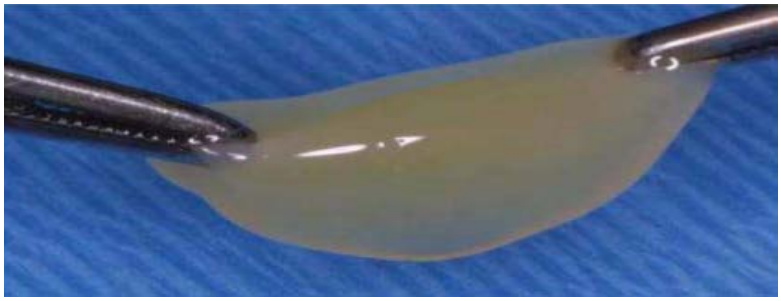


Figure 40 : Forme gel obtenue après activation[25]

La source de calcium est, le plus souvent, apportée par du chlorure de calcium. Du gluconate de calcium peut aussi être utilisé.

L'enzyme naturelle de conversion du fibrinogène est la thrombine. La plupart des protocoles trouvent cette source via la thrombine bovine. Cependant, lors de son utilisation, il s'avère que la thrombine est également un puissant agent activateur des plaquettes. Elle provoque la libération du contenu des granules plaquettaires dans le milieu environnant conduisant à une perte non négligeable des facteurs de croissance, ceux-ci devenant donc indisponible pour la réparation des tissus. De plus, la thrombine bovine est susceptible de déclencher une réaction immunitaire pouvant endommager les tissus.

Depuis peu, le procédé Plateltex® utilise la batroxobine au lieu de la thrombine. Les plaquettes traitées avec cette enzyme ne deviennent pas activées, et la libération des facteurs de croissance se fait donc lentement. Dans ces conditions, la biodisponibilité des facteurs de croissance au niveau du site blessé est importante.

Cette étape de gélification n'est valable que pour la préparation d'un PRP sous forme gel.

Lorsque le PRP sous forme liquide est utilisé, les plaquettes s'activent naturellement ou sont activées in vivo après injection au niveau du site lésé. Selon Letartre, ceci éviterait la formation d'un tissu cicatriciel au profit d'un tissu semblable au tissu d'origine. [2], [42], [62], [65]

Dans notre série, aucun activateur n'a été utilisé. Les plaquettes contenues dans le PRP étaient activées in vivo après chaque injection au contact de la cicatrice.

VI. Les différentes applications du PRP : [32]

L'objectif principal du traitement par le plasma riche en plaquettes est de déclencher et accélérer la cascade de cicatrisation et donc favoriser la régénération tissulaire par libération d'un maximum de facteurs de croissance contenus dans les plaquettes responsables de la néovascularisation, de la croissance cellulaire ainsi que la fabrication du collagène. De cela découle alors de nombreuses indications reparties sur différentes spécialités.

1. Chirurgie ophtalmique : [3]

Utilisé localement en tant qu'adjuvant chirurgical des déchirures de la macula, le PRP avait pour but de jouer le rôle de liant biologique, optimisant ainsi la cicatrisation mécanique. Il a été constaté une augmentation du nombre de réouverture des trous fermés, et une acuité visuelle restaurée identique.

2. Orthopédie et médecine de sport :[18], [40]

2.1. Les tendons :

Toutes les lésions intra-tendineuses sont accessibles au traitement par PRP. Cependant, d'un point de vue pratique, du fait de la complexité du traitement et du coût relativement élevé, le traitement par PRP est réservé aux tendinopathies rebelles aux traitements classiques: kinésithérapie, infiltration et ondes de choc. Les indications principales sont les tendinites rotuliennes de pointe (souvent très difficiles à guérir par un traitement classique), les épicondylites et épitrochléites, et les tendinites d'Achille, les aponévrosites plantaires ("épine calcanéenne" ou fasciite plantaire)

2.2. Les lésions musculaires:

En cas de déchirure musculaire, le PRP peut accélérer la cicatrisation mais dans la majorité des cas un traitement fonctionnel bien conduit suffit à guérir ces lésions et ne nécessite pas le recours au traitement par PRP. A contrario, dans les lésions chroniques, le PRP a toute sa place.

2.3. Les lésions ligamentaires:

Certaines entorses, en particulier les entorses internes du genou laissent souvent des douleurs pendant plusieurs mois et s'apparente à la tendinite chronique. Le traitement par PRP peut alors être proposé.

2.4. L'arthrose:

Il s'agit d'une dégénérescence du cartilage avec des lésions ultramicroscopiques. Le traitement par PRP peut alors être utile en complément des traitements habituels (kinésithérapie et visco-supplémentation à l'acide hyaluronique).

3. Chirurgie plastique [18], [66]:

3.1. Le « Vampire Lift » en prévention du vieillissement de la peau :

Le PRP préserve l'hydratation naturelle de la peau et la protège des les agressions extérieures (tabac, pollution). Idéalement dès l'âge de 25 ans pour obtenir un effet coup d'éclat immédiat et retarder l'apparition des premières rides. Le « Vampire Lift» a été médiatisé de façon planétaire par Kim Kardashian et Bar Refaeli. Il est aussi de plus en plus populaire en France chez les stars de la téléréalité, notamment Manon Marsault et Jessica Thivenin.

3.2. Le rajeunissement facial:

A partir de la quarantaine, les rides sont bien installées et la peau du visage et du décolleté commence à se friper. Les injections du PRP relance la synthèse du collagène.

3.3. Le traitement des imperfections cutanées:

Le PRP convient également pour atténuer les cernes, améliorer l'aspect de toutes les cicatrices (cicatrices d'acné, cicatrices post-traumatiques ou cicatrices post-chirurgicales) et traiter les vergetures.

3.4. Le rajeunissement intime :

Le PRP a des vertus régénératrices au niveau des grandes lèvres vaginales, pour leur redonner fermeté et tonicité.

3.5. La stimulation capillaire :

Le PRP permet de ralentir la chute capillaire et de stimuler la repousse en cas d'alopécie.

3.6. L'abdominoplastie :

Les chirurgiens plasticiens l'utilisent afin de limiter le risque de formation de cicatrices chéloïdes, au rendu inesthétique. Ainsi, l'application peut se faire sur des plaies cutanées après abdominoplastie ou après une incision thoracique lors de la pose de prothèses mammaires en silicone. [23], [27]

4. Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie : [23], [67]

IL y a plusieurs façons d'utiliser le PRP en stomatologie clinique:

4.1. Greffe osseuse pour les implants :

Ceci comprend la fermeture d'une fente labiale et d'une fissure palatine, les élévations sinusales, les augmentations de crêtes, et les greffes apposées et encastrées. L'utilisation de PRP pour solidariser les fragments de greffes osseuses limiterait les micromouvements et les déplacements sous l'action de contraintes mécaniques. Ce qui empêcherait la formation de séquestres osseux. A ce sujet, une étude a été menée par Aghaloo [67] en 2002. Dans un crâne de lapin, quatre trous identiques sont faits et destinés à être comblés différemment : le 1er avec de l'os autogène-le 2nd avec de l'os autogène et du PRP-le 3ème avec du PRP seul-le 4ème témoin. La présence d'os permet un comblement parfait, l'absence ou la présence de PRP ne change rien. Le PRP rendrait bien des services dans le domaine chirurgical mais ne peut donc à lui seul, servir de nœud d'organisation à un tissu osseux.

4.2. Réparation de l'os :

Le PRP peut être utilisé dans la reconstruction des traumatismes faciaux, la réparation d'un défaut dû à une extraction dentaire, ou une excision d'excroissances et de kystes.

4.3. Réparation des fistules nasales et palatine.

5. Chirurgies parodontales et implantaires : [23], [68]

Ce champ d'application intervient sur deux types de tissus à la physiologie opposée : les surfaces mucogingivales et l'os alvéolaire. Le PRP sert de liant entre les différents éléments d'une greffe osseuse ou gingivale. De plus, il permet de protéger le site opératoire. On observe, lors de la cicatrisation mucogingivale, moins de douleurs postopératoires, moins de complications infectieuses ou mécaniques (décollement). Au niveau de la chirurgie implantaire, l'application de PRP sur les parois alvéolaires avant la pose de l'implant augmente la surface de contact os-implant lors des six premières semaines de la greffe.

6. Chirurgie cardiaque : [53], [68]

Son utilisation dans ce domaine permettrait d'améliorer l'hémostase et la cicatrisation et diminuerait les risques d'infection grâce à ses propriétés antimicrobiennes. Les douleurs postopératoires seraient également moindres.

7. Neurochirurgie: [18], [69]

Le PRP peut être aussi utilisé en neurochirurgie dans les neuropathies de piégeage et les laminectomies des hernies discales.

VII. Contre-indications du PRP :

Le traitement par PRP autologue est généralement considéré sûr et biocompatible chez des patients convenablement sélectionnés.

Les candidats potentiels pour cette thérapie proliférative devrait subir une consultation pré thérapeutique avec un bilan bien précis afin d'éliminer toutes contre-indications et exclure tout patient suspect.

Contre-indications absolues: [18]

- Syndrome de dysfonctionnement plaquettaire
- Thrombocytopénie critique
- Instabilité hémodynamique
- Les troubles de l'hémostase pathologiques ou thérapeutiques
- Septicémie
- Infection locale ou de voisinage du site d'injection
- Patient se doutant du traitement et des risques

Contre-indications relatives :

- Utilisation des AINS dans les 48 heures suivant la procédure
- Injection de corticostéroïdes au site de traitement dans un délai d'un mois
- Utilisation systémique des corticostéroïdes dans les 2 semaines
- Consommation de tabac
- Fièvre ou maladie récente
- Cancer - surtout hématopoïétique ou osseux
- HGB <10 g / dl
- Nombre de plaquettes <105 /µl

VIII. Précautions d'emploi :

- Avant d'envisager un traitement par PRP, un diagnostic clinique et para-clinique doit être préalablement et précisément établit. [37], [40]
- Avant toute manipulation, il est indispensable de bien connaître le produit et ses effets, le protocole d'administration, la fréquence et le timing des injections. En effet, des injections répétées peuvent être nécessaires dans certains cas.[70]
- La recherche de contre-indications doit être systématique.

- La thérapie doit faire objet d'information et consentement éclairé formel oral et écrit signé.
- Il est nécessaire de rappeler certaines précautions au patient. [65]
- Avant la séance, le patient doit signaler toute fièvre, infection, lésion cutanée, prise médicamenteuse (aspirine, anticoagulant, AINS, antiagrégant plaquettaire), grossesse ou allergie. [71]
- Le patient doit arrêter la prise d'anti-inflammatoire ou d'aspirine au moins 10 jours avant l'injection et 3 semaines après, limiter la glace mais conseiller le paracétamol. [41], [72]
- La mastication libère des composants pro-inflammatoires dans la circulation sanguine et l'activation des plaquettes est diminuée en postprandiale : il est donc préférable que le patient soit à jeun avant la préparation du PRP. [73]
- Lors de l'injection, une douleur peut être observée. Cependant, l'utilisation d'anesthésiques locaux (lidocaïne, marcaine) et de cortisone est fortement déconseillée, ces produits empêchant la prolifération de cellules et donc la régénération tissulaire. [62]

En effet, Carofino et al [60] ont cultivé des ténocytes isolées du long chef du biceps fémoral en présence de PRP et de méthylprednisolone ou lidocaïne ou bupivacaïne : les corticoïdes et les anesthésiques locaux réduisent les effets bénéfiques du PRP sur la prolifération et la viabilité des cellules tendineuses.

Puis Bausset [40] a affirmé que l'utilisation d'anesthésiques locaux comme analgésiques pendant l'infiltration compromettait le potentiel thérapeutique du PRP puisqu'elle diminue l'agrégation plaquettaire.

L'anesthésie locale réduit le pH local. Or, un pH inférieur à 7,7 inhibe l'activation des plaquettes et donc leur dégranulation, tandis qu'un pH supérieur à 8 la stimule. [41]

Malgré que les études faites par Carofino [60] en 2015, Bausset [40] en 2013, Kaux [41] en 2015 rapportent que l'anesthésie locale réduit l'effet bénéfiques du PRP, la plus part l'utilise

et le recommande. A titre d'exemple, Driver[74] dans le traitement des ulcères diabétiques, Andia[1] dans le traitement d'arthrite du genou, Kozarev[75] dans les cicatrices d'acné.

Durant notre étude, on a eu recours, en plus de l'anesthésie de contact EMLA, à l'injection intradermique d'anesthésique local dès la deuxième séance. Ainsi l'EVA est passée de gênante et hyper algique à pas ou peu gênantes pour 78.26% des patients traités.

IX. Effets secondaires et risques :

Selon Kaux et al, seulement un cas de réaction inflammatoire exubérante liée à l'injection a été notifié, chez un patient diabétique de type 1. [41]

Le risque infectieux subsiste et est lié à la manipulation de produits et à l'injection. Ce risque demeure limité si les conditions d'asepsie et les règles de bonne pratique sont respectées: en effet, si toutes les précautions sont prises, le risque d'infection inhérent à toute injection est de l'ordre de 1/70000. [37], [52]

L'injection peut présenter un risque de blessures au niveau d'un nerf ou d'un petit vaisseau. Elle peut également être à l'origine d'une douleur pendant et quelques jours après.

Le risque d'incompatibilité et de transmission d'agents pathogènes (VIH, VHC) et de maladies est écarté de part le caractère autologue de la préparation. [36]

Une seule étude, chez l'animal, a montré le risque d'induction d'ulcères lié à une augmentation du VEGF plasmatique et une diminution concomitante des endostatines (facteurs anti-angiogéniques). [72]

Dans le cadre de lésion musculaire, le risque de fibrose ne peut être écarté, mais n'a pas fait, à ce jour, l'objet de travaux précis. Le phénomène de fibrose est régulé par la libération de TGF-β1, facteur de croissance retrouvé dans le PRP. [76]

Dans le cadre d'une tendinopathie rotulienne, Fink et al, ainsi que Bowman et al ont rapporté chacun un cas d'ostéolyse rotulienne avec un épaississement du tendon et une aggravation de la douleur. [44], [76]

Enfin, le potentiel carcinogène du PRP n'a jamais été démontré. [40], [77], [78]

Dans le cadre des cicatrices cutanées, aucun effet secondaire n'a été rapporté au terme de notre étude à part la douleur au moment des injections et pour pallier à cet effet, nous recommandons l'injection d'anesthésie locale avant chaque geste.

Ainsi, hormis le risque émanant de l'injection, les études permettent d'affirmer que l'utilisation du PRP est sans effets secondaires notables, et témoignent d'une sureté et d'une excellente tolérance.

Partie 3 : Le PRP et la cicatrisation

I. A propos des plaquettes :

Les plaquettes sont incriminées dans la première étape de la cicatrisation tissulaire, les processus de l'hémostase et de la coagulation.

Elles exercent aussi un rôle important dans l'angiogenèse influant sur la cicatrisation tissulaire et un rôle dans l'inflammation via la synthèse de prostaglandines et leur chimiotactisme pour les PNN. [79]-[81]

Des protéines bioactives sont secrétées et se lient à des récepteurs transmembranaires de cellules cibles (endothéliales, fibroblastes, cellules musculaires). Les cellules interprètent le message en modulant leur activité mitotique ou métabolique, via l'expression de gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire, la synthèse de collagène et la formation de la matrice extra cellulaire (MEC).

Ces cellules seront à leurs tours capables d'émettre des facteurs de croissance. Les macrophages prennent le relais et synthétisent leurs propres facteurs, lorsque l'effet plaquettaire s'estompe.[25]

Il est indispensable de définir les molécules libérées par les plaquettes puisqu'elles sont censées être issus du PRP. Ainsi, on peut énumérer :

- Les médiateurs inflammatoires nécessaires au bon déroulement de la phase détersivo-inflammatoire comme l'IL-1 ou le facteur 4 plaquettaire (PAF4).
- Les facteurs de croissance intervenant au niveau de la phase de prolifération cellulaire, parmi lesquels y figurent le PDGF, FGF, TGF α et β, IGF, VEGF, HGF, EGF et PD-ECGF.
- Les facteurs de la coagulation, le fibrinogène et les inhibiteurs de la fibrinolyse participant à l'amorce de la cicatrisation : l'hémostase.
- Les métalloprotéinases responsables de la dégradation de la matrice et de son renouvèlement, et participant à l'angiogenèse. [23], [25], [81]

II. Intérêts du plasma :

Par abus de langage, le PRP est souvent considéré comme un concentré plaquettaire. Or, son utilisation ne repose pas uniquement sur la présence de plaquettes en quantité importante. Mikel Sanchez, l'un des grands acteurs du développement de cette technique, a explicitement dit lors d'une conférence sur le PRP : « si on ne concentre que les plaquettes, on rompt l'équilibre plasmatique, donc les résultats d'un point de vue biologique sont différents ». [63]

Certains facteurs de croissance se trouvent dans les granules α, mais aussi dans le plasma comme certains IGF ou HGF.

En plus des plaquettes, la présence de plasma permet l'apport d'un des meilleurs biomatériaux connu, la fibrine, aux effets biologiques importants. [63]

De même, à des degrés moindres, le plasma amène les nutriments, les minéraux et les ions sources d'énergie immédiatement disponibles sur le site de réparation.

III. Intérêts des leucocytes :

Les leucocytes sont chargés de réguler l'inflammation par la sécrétion des facteurs impliqués dans ce processus mais aussi dans la cicatrisation (VEGF, facteur angiogénique par exemple).

Selon le même modèle que les plaquettes, ces cellules libèrent, après leur activation, des facteurs de croissance et des cytokines :

- Cytokines inflammatoires comme IL-1, IL-6 et TNF-α
- Cytokines de cicatrisation comme IL-4
- Facteurs de croissance comme VEGF, TGF, EGF

De part leurs propriétés antimicrobiennes et leur capacité à générer et libérer les cytokines et les facteurs de croissance, les leucocytes peuvent trouver toute leur place au sein du PRP.

L'étude faite par Yanke AB et ses collègues en 2016 a montré que le LP-PRP (Leukocyte Poor PRP) donne des résultats fonctionnels améliorés comparativement à l'acide hyaluronique et au placebo lorsqu'il est utilisé pour le traitement de l'arthrose du genou. Le LP-PRP et LR-PRP (Leukocyte Rich PRP) ont des profils de sécurité similaires, bien que les deux induisent des réactions plus transitoires que l'acide hyaluronique. Les réactions indésirables au PRP peuvent ne pas être directement liées à la concentration des leucocytes.[82]

Cependant, et comme énoncé en début de l'étude, leur rôle est la proie de contradictions. Certains auteurs clament la nécessité de les éliminer, d'autres jugent leur présence comme essentielle dans le processus de cicatrisation.[3]

Bien qu'il soit clair que le LR-PRP provoque un effet inflammatoire plus prononcé que le LP-PRP 5 jours après l'injection selon Braun H et son équipe [83], il n'est pas clair si ce résultat est finalement bénéfique ou préjudiciable au processus de guérison. D'une part, l'infiltration aiguë et le recrutement ultérieur de cellules inflammatoires après administration de LR-PRP peuvent permettre au processus de cicatrisation de se produire plus rapidement. D'autre part, une réponse inflammatoire aiguë peut finalement prolonger la phase de guérison ou augmenter la douleur et les symptômes. De futures investigations et recherches seront nécessaires pour délimiter l'effet des leucocytes sur le processus de cicatrisation.

IV. Intérêts du PRP :

1. Une biodisponibilité immédiate :

L'activation brutale des plaquettes au sein du PRP libère de façon intense et immédiate les facteurs de croissance. Ils sont donc de suite disponibles et en grande concentration au niveau du tissu lésé.

L'étude de l'effet du PRP sur la prolifération des ostéoblastes de rat in vivo faite par Ling et coll. [79] le confirme: Ils dosent la présence de deux facteurs de croissance (PDGF-AB et TGF-β1) dans les exsudats de PRP à des moments différents (dosage à 1, 7, 14, 21 et 28 jours). Il a

été constaté que la libération maximale de PDGF-AB et TGF-β1 se situe le premier jour pour finalement décroître dans le temps, prouvant une dégradation rapide.

Après activation, 70% des facteurs de croissance plaquettaires sont largués dans les dix minutes et la totalité dans l'heure : preuve d'une action immédiate.[60]

Puis, d'autres cellules, en particulier les leucocytes, prennent le relais après avoir été recrutées et activées.

2. Une action localisée :

Compte tenu de sa composition, sa structure et sa capacité à interagir avec son environnement, le PRP est à même de contribuer positivement à la régénération tissulaire. Le fait d'amener directement les plaquettes et le plasma sur le site en question permet de créer un environnement local favorable à la cicatrisation.

3. Un apport concentré :

Une étude, menée par Amable et son équipe [84] en 2013, permet la quantification de certains facteurs de croissance et cytokines. Différents PRP sont préparés en faisant varier la force centrifuge, le temps et la température. Le rendement et la concentration en plaquettes sont obtenus, le PRP choisi est celui qui maximise ces deux critères.

Ainsi, la concentration de six facteurs de croissance (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB, EGF, TGF-β1 et TGF-β2), de trois cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-13 et IFN-α) et de trois cytokines pro-inflammatoires (IL-8, IL-17 et TNF-α) est quantifiée au sein du plasma, du PRP1 (issu d'une seule centrifugation et non activé), du PPP, du PRP2-Ca (issu de deux centrifugations et activé par le calcium), du PRP2-Th (issu de deux centrifugations et activé par le calcium et la thrombine), du Clot-Ca (sang coagulé activé par le calcium) et du Clot-Th (sang coagulé activé par le calcium et la thrombine). [26]

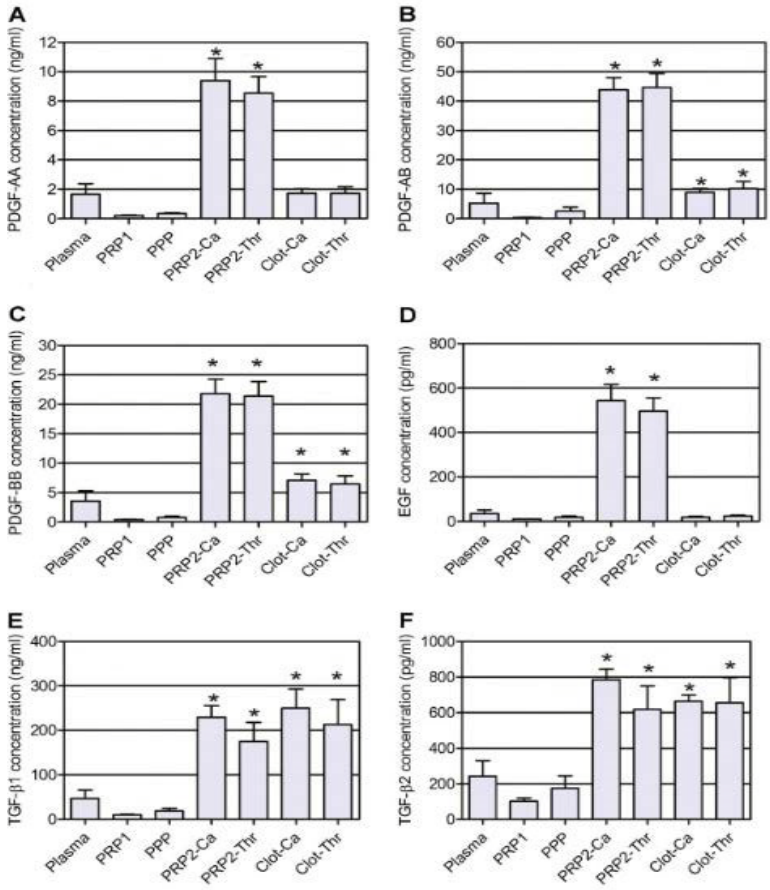


Figure 41: Dosage de six facteurs de croissance[26]

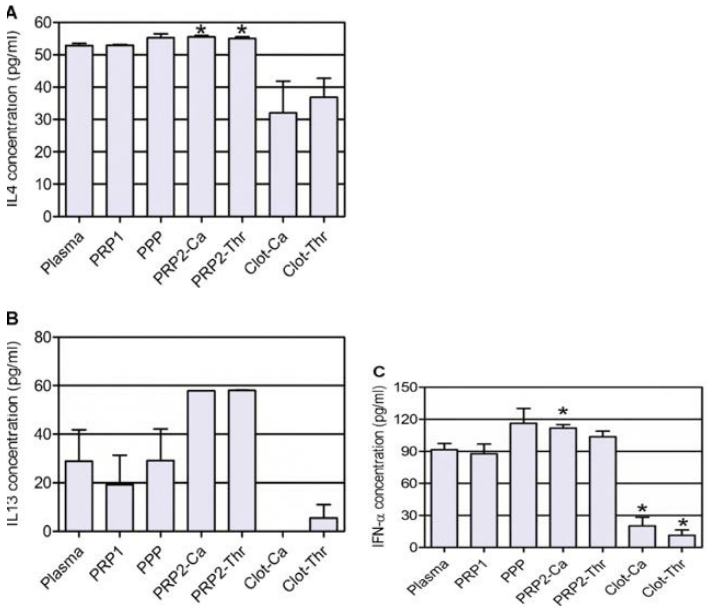


Figure 42: Dosage de trois cytokines anti-inflammatoires[26]

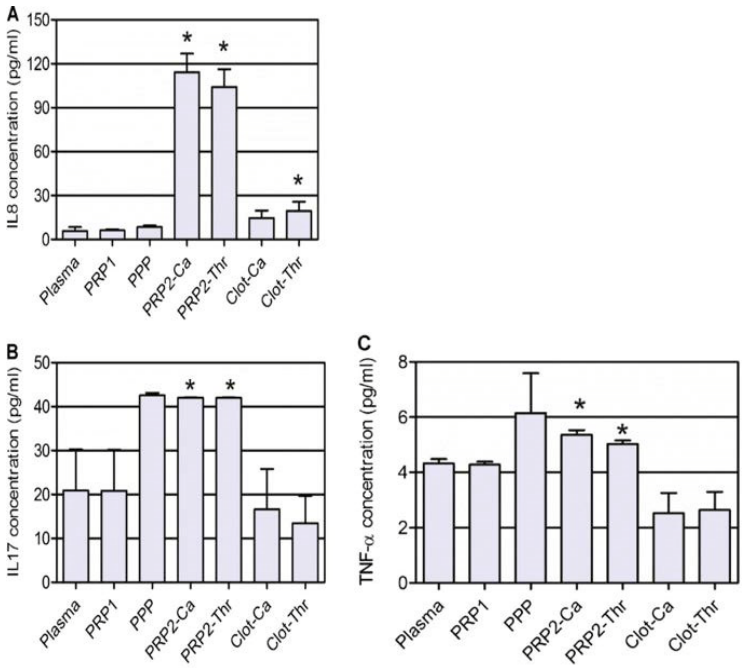


Figure 43 : Dosage de trois cytokines pro-inflammatoires[26]

D'après les résultats obtenus, on constate donc qu'une forte concentration de facteurs de croissance et cytokines pro- et anti-inflammatoires est sécrétée par le PRP activé. Ces concentrations sont, pour la plupart, supérieures à celles présentes dans le sang non centrifugé. De plus, on peut noter que la plupart de ces molécules sont présentes dans le plasma, preuve de l'intérêt du plasma énoncé précédemment.[26]

4. Un contrôle de l'inflammation et de la douleur :

L'étude menée par Zhang, Wang, Middleton et al. [80] a pour but d'évaluer l'effet anti-inflammatoire du PRP à travers la libération d'HGF. Pour ce faire, ils effectuent une expérience in vitro sur des cellules de tendon de lapin et une expérience in vivo sur un modèle de souris présentant une lésion au tendon d'Achille.

Lorsque les tissus sont blessés, le processus de guérison passe par la phase inflammatoire. Pendant cette phase, les médiateurs inflammatoires tels que l'IL-1 sont produits, et engendrent une surexpression des cyclooxygénases 1 et 2 (COX-1 et -2) et de la prostaglandine synthétase (PGE2 synthétase): trois enzymes impliquées dans la production de

prostaglandines (PGE2) par les cellules tissulaires provoquant une vasodilatation et une hyperalgie.

Ainsi, ces expériences vont permettre d'évaluer l'expression des COX-1 et -2 et de PGE2 synthétase, et de quantifier la production de PGE2 en fonction de la présence de PRP ou d'HGF.

In vitro :

- I : Cultures de cellules tendineuses traitées par IL-1 induisant une inflammation
- SF : Cellules non traitées
- P + I : PRP ajouté aux cellules I
- P + AB + I : Ajout d'anticorps anti-HGF
- P : PRP seul
- P + AB : PRP et anticorps
- Idem en remplaçant PRP par HGF

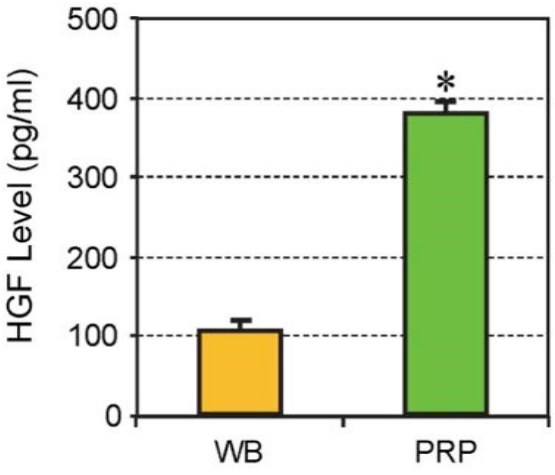


Figure 44 : Concentration en HGF dans le sang du lapin blessé (WB) et dans le PRP issu de ce sang[85]

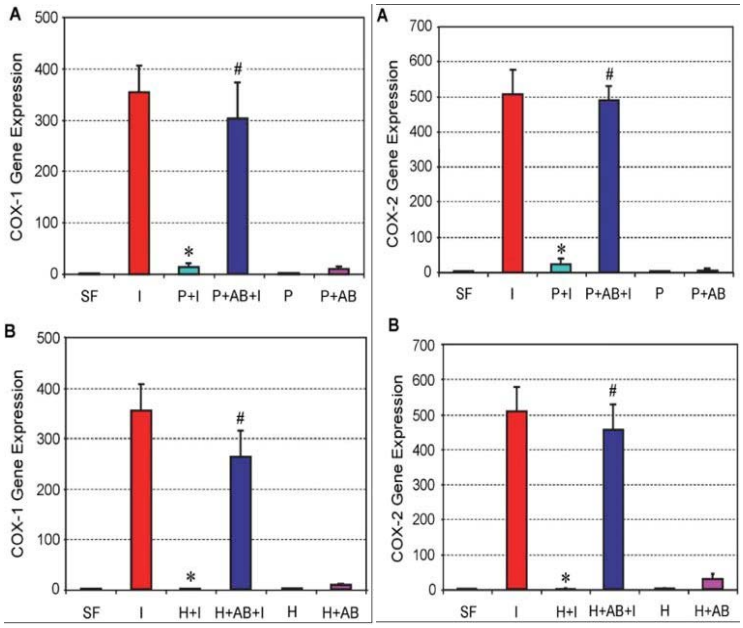


Figure 45 : Effets du traitement par PRP (A) et HGF (B) sur l'expression des gênes de COX-1 et COX-2 des cellules tendineuses en culture[85]

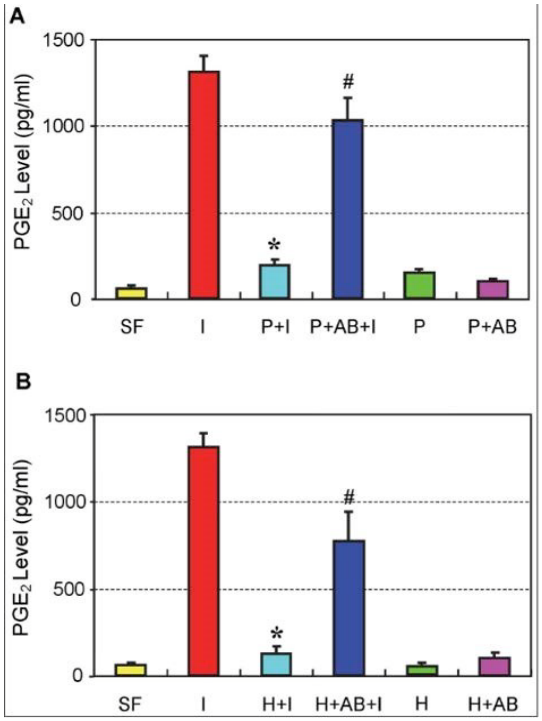


Figure 46 : Effets du traitement par PRP (A) et HGF (B) sur la production de PGE2 par les cellules tendineuses en culture[85]

Résultats : COX-1, COX-2 et PGE2 synthétase sont très fortement exprimées et la production de PGE2 est très élevée au niveau des cultures I et P (ou H) + AB + I.

In vivo :

- W : tendon blessé
- W + PRP (ou HGF) : tendon blessé en présence de PRP ou HGF
- W + PRP (ou HGF) + AB : ajout d'anticorps anti-HGF

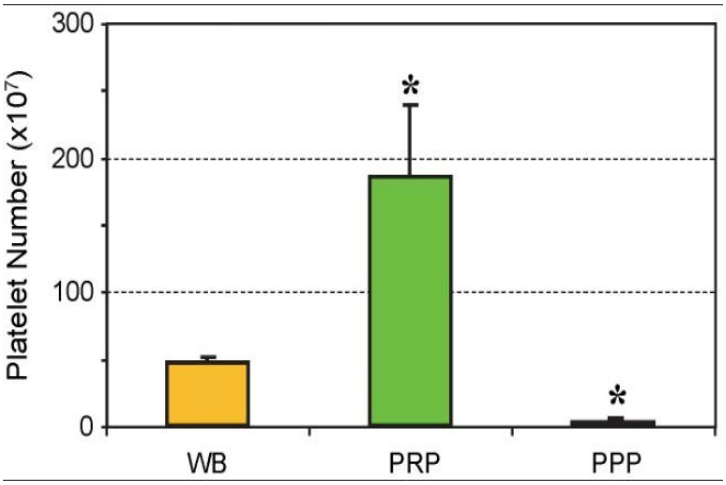


Figure 47 : Numération plaquettaire dans le sang de la souris blessée (WB), le PRP et le PPP issus de ce sang[85]

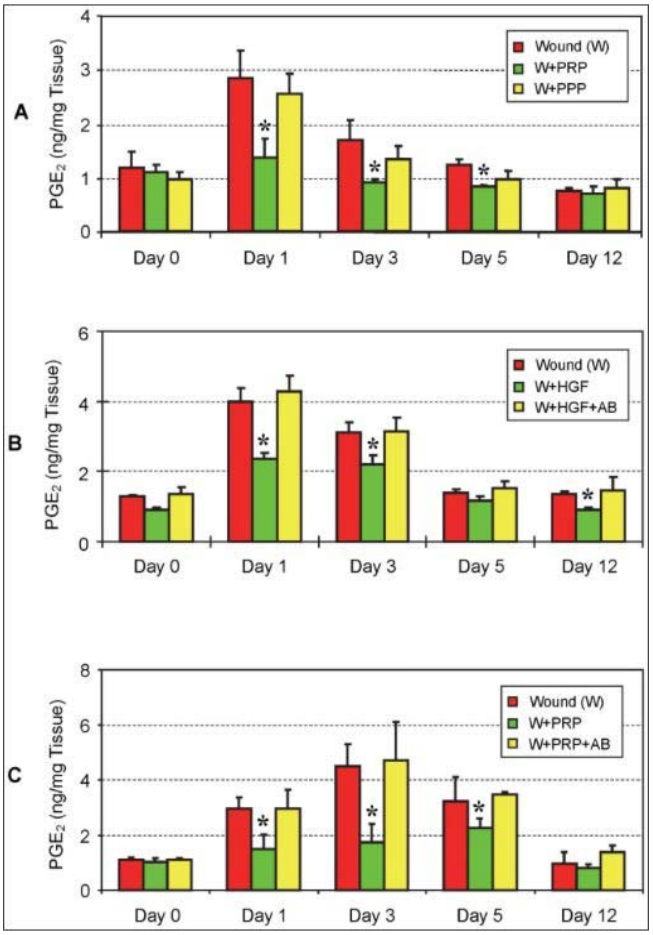


Figure 48 : Effets du PRP, du PPP, d'HGF et des anticorps anti-HGF sur la production de PGE2 au niveau d'un tendon d'achille de souris lésé[85]

Résultats : L'injection de PRP et d'HGF n'a pas réduit de manière significative les taux de PGE2 immédiatement après l'injection au jour 0, mais ces taux ont considérablement diminué aux jours 1, 3 et 5. De même, d'après l'étude, l'expression de COX-1 et -2 a largement chuté trois jours après l'injection de PRP ou d'HGF.

C'est pour cela qu'on a constaté l'effet anti-inflammatoire sur nos résultats.

En conclusion, le PRP exerce donc des effets anti-inflammatoires via la sécrétion d'HGF et la présence d'HGF dans le plasma. Cette étude fournit donc des preuves scientifiques sur le caractère anti-inflammatoire du PRP, pouvant réduire les douleurs liées à une lésion. [79], [85]

La sécrétion par le PRP de cytokines pro- et anti-inflammatoires lui confère donc la propriété d'établir un contrôle strict de l'inflammation et de moduler les sensations hyperalgiques liées à un traumatisme.

Les résultats de notre étude approuvent ces effets du PRP décris dans ces études par la diminution voir la disparition de l'inflammation chez 91.3% de nos patients ainsi qu'une amélioration nette de l'EVA au fur et à mesure des séances avec un passage dès le premier mois d'une cicatrice hyperalgique et gênante à une cicatrice peu gênante et arrivant au troisième mois à une cicatrice non douloureuse chez 78.26% des cas.

5. Une stimulation cellulaire accrue :

Connaissant l'influence des facteurs de croissance sur la migration et la prolifération cellulaire, il est légitime de penser que l'apport du PRP autologue optimise la régénération.

Sanchez [41] en a témoigné au travers d'une vidéo qu'il a diffusé en 2015 lors d'un congrès sur le PRP : à sa disposition, deux cultures cellulaires, l'une mise en présence de PRP et l'autre sans (contrôle). Il a dénombré, sur la culture PRP, plus du double de cellules en 24h par rapport au contrôle donc il a conclu que le PRP stimule la prolifération cellulaire.

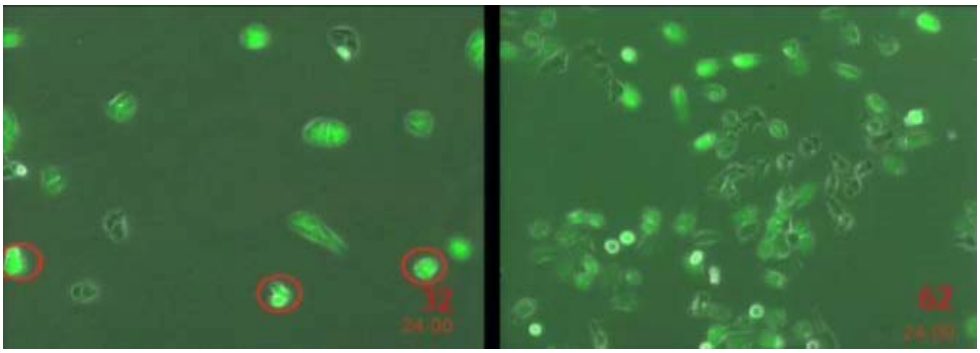


Figure 49 : Evaluation de la prolifération cellulaire durant 24 heures sur une culture témoin (gauche) et une culture en présence de PRP (droite)[63]

De même, il a constaté que les cellules migraient beaucoup plus et beaucoup plus vite en présence de PRP : rôle du PRP sur la migration cellulaire.[43]

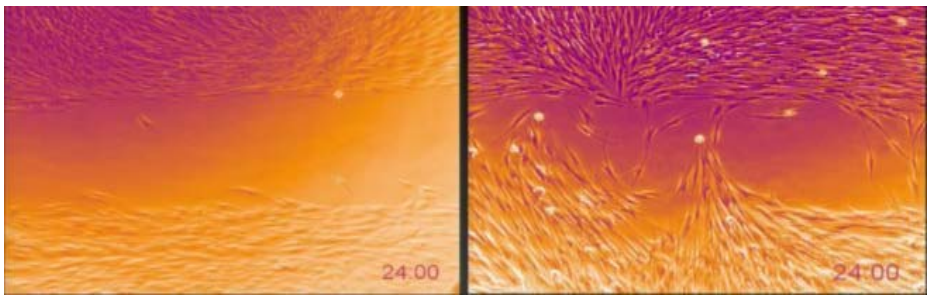


Figure 50 : Evaluation de la migration cellulaire durant 24 heures sur une culture témoin (gauche) et une culture en présence de PRP(droite)[63]

De plus, Anitua en 2006-2007 et Kajikawa en 2008 démontrent, aux travers des études expérimentales, que le PRP permet la différentiation de cellules dérivées de la circulation, engendrant une amélioration des stades initiaux de la cicatrisation. [86]-[88]

Migration, prolifération et différentiation cellulaire étant trois grands phénomènes indispensables à la réponse cicatricielle, le PRP fait logiquement l'objet de nombreuses spéculations.[63]

6. Un véritable caractère angiogénique :

Lyras et ses collègues [89] ont mené une étude en 2016 sur l'influence du PRP au cours de l'angiogenèse de la phase précoce de réparation tendineuse. Quarante huit lapins blancs de Nouvelle Zélande ont été utilisés, leur tendon d'Achille étant sectionné transversalement. 0,5mL de PRP a été injecté dans la masse tendineuse de chaque côté de l'incision. L'injection dans le groupe contrôle consistait en une solution saline. L'angiogenèse a ensuite été évaluée via un examen microscopique et l'imagerie, toutes les semaines pendant quatre semaines.

Résultats : Le réseau vasculaire néoformé était beaucoup plus abondant durant les deux premières semaines de guérison pour le groupe PRP par rapport au groupe témoin. Puis, les résultats se sont inversés durant les deux dernières semaines, symbole d'une cicatrisation raccourcie pour le groupe PRP.[89], [90]

En conclusion, le PRP stimule la néovascularisation, accélère et améliore le processus de cicatrisation. Il trouve donc toute son utilité au niveau des tissus faiblement vascularisés.

7. Un fort pouvoir anabolique :

Kaux et son équipe ont recherché les données scientifiques actuelles sur le PRP et regroupé quelques études expérimentales récentes.[72]

Ainsi, Kashikawa en 2008 et Mishra en 2009 observent une stimulation de la synthèse de collagène de type I par le PRP.[42], [86]

De Mos en 2008 affirme que le PRP augmente l'expression de métalloprotéinases induisant donc le remodelage de la MEC.

Enfin, Bosch en 2010 constate que les quantités d'ADN, de glycosaminoglycanes et surtout de collagène sont plus importantes en présence de PRP : il conclut à une activité métabolique supérieure.[60]

Le PRP stimule donc le métabolisme cellulaire, essentiel au remodelage tissulaire.

C'est pour cette raison qu'on exclue durant notre étude toute lésion suspecte ou une cicatrice d'origine tumorale.

8. Une action brève mais contrôlée :

Face à la relative rapidité de dégradation des facteurs de croissance, l'emploi unidose de PRP ne demeure pas toujours suffisant en termes de libération prolongée. C'est pourquoi il est parfois primordial de répéter les injections sur des laps de temps relativement courts et réguliers.

Pour aboutir à nos résultats, nous avons eu recours à trois séances au moins d'injection de PRP à intervalle fixe d'un mois. Pour plus d'efficacité, nous recommandons jusqu'à cinq séances par cure.

9. PRP, véritable melting-pot ?

Le PRP semble donc regrouper l'ensemble des éléments nécessaires à une cicatrisation accélérée optimale : plaquettes, cytokines et facteurs de croissance, leucocytes, et autres apports plasmatiques. Mais, des études fiables et reproductibles manquent pour en déterminer la réelle efficacité. [3], [25], [91]

Partie 4 : Mise en point sur les différentes expériences du PRP dans les cicatrices cutanées

I. Différentes indications et méthode de préparation du PRP :

Tableau VIII : Indications et protocoles d'obtention du PRP

Auteur	Pays	Indications	Prélèvement	Centrifugation	Activateur	[PLQ] dans le PRP
Cheng B [92] **2013**	Chine	Cicatrices d'acné sévère de la face	40ml avec ACD	2x : 1500rpm/10min puis 3000rpm/20min	Ca^{2+}	10 x la valeur initiale
Motolese [93] **2015**	Italie	Ulcère cutanée chronique	NR	1x : 145g /17min	Ca^{2+} +Thr	NR
Yotsu [94] **2015**	Japon	Ulcères chroniques des pieds	60ml avec ACD	2x :200g/10min puis 1500g/20min	NR	NR
Nofal [95] **2014**	Egypte	Cicatrices atrophiques d'acné	10ml avec ACD	2x : 150 à 200g/10min puis 1500 à 2000g/15min	Ca^{2+}	4,5 à 5x la valeur initiale
Chawla [96] **2014**	Inde	Cicatrices atrophiques d'acné	10ml avec ACD	2x : 1500rpm/10min puis 3700rpm/10min	Ca^{2+}	4 à 5 x la valeur initiale
Kontopodis [97] **2015**	NewYork	Plaies diabétiques	8ml	1x : 3000rpm/8min	NR	NR
Ibrahim [98] **2015**	Egypte	Vergetures	20ml avec ACD	2x : 1419g/7min puis 2522g/5min	Ca^{2+}	NR
Asif [99] **2016**	Inde	Cicatrices atrophiques d'acné	17ml avec ACD	2x : 293,88g/5min puis 690,96/17min	Ca^{2+}	NR
Notre série 2017	Maroc	Séquelles de cicatrices de la face	8ml avec CDA et Thixotropic gel	1x : 1200rpm/10min	Aucun	1.88 x la valeur initiale

NR : non reporter, ACD : acide citrate dextrose, x : nombre de centrifugation, RPM : rotation par minute, Ca^{2+} : Gluconate de calcium, Thr : thrombine, [PLQ] : concentration des plaquettes, Réf : Référence

II. Résultats thérapeutiques et recommandations:

De nombreuses études ont été réalisées pour mettre en évidence l'apport du PRP dans la prise en charge de plusieurs types de plaies et de cicatrices cutanées. Elles ont toutes prouvé l'efficacité de cette thérapie dans la régénération tissulaire. (Tableau IX)

Les résultats obtenus de l'injection intradermique du PRP dans la plus part des études, y compris la nôtre sont des résultats concordants et très satisfaisants. C'est une thérapie sûre est efficace que nous recommandons dans les séquelles de cicatrices cutanées de la face.

Le traitement par le PRP peut devenir l'un des traitements les plus fiables si d'autres preuves d'efficacité sont recueillies et un protocole concret est établi.

⇨ Nos recommandations pour l'usage du PRP dans les cicatrices de la face:

- Patient convaincu et consentant pour une bonne adhésion à la thérapie.
- Indication: Cicatrice inflammatoire dyschromique dure.
- Utilisation de kit stérile à circuit fermé pour minimiser le risque infectieux.
- Utilisation du tampon $NaHCO_3$ avec le citrate de sodium comme anticoagulant pour réguler le PH.
- Concentration en plaquettes dans le PRP à 2x la normale.
- Injection du PRP immédiatement après centrifugation.
- Anesthésie locale avant le geste pour le confort du patient.
- Pas d'activateur pour les injections du PRP.
- Idéalement cinq séances d'injection du PRP à un mois d'intervalle pour de meilleurs résultats.

Tableau IX : Différentes études qui approuvent l'efficacité du PRP dans la cicatrisation

Auteur	Pays	Objectif de l'étude	Succès	Conclusions
Kozarev [75] 2012	Serbie	PRP combiné au laser fractionné dans les cicatrices post traumatiques	86,8 %	Le traitement combiné est plus efficace que le laser seul dans l'amélioration des cicatrices post-traumatiques.
Cheng B [100] 2013	Chine	PRP combiné au laser à l'erbium fractionnaire dans les cicatrices d'acné du visage	90,9% d'amélioration de >50%; Aucune inflammation de l'acné n'a été observée après le traitement.	Le PRP combiné à la thérapie laser à l'erbium fractionnaire est une approche efficace et sûre pour le traitement des cicatrices d'acné.
Motolese [93] 2015	Italie	PRP pour traitement des ulcères cutanés récalcitrants associés à la nécrose lipoïdique des diabétiques. (NLD)	100% sans aucun effet néfaste	Le PRP semble être un traitement efficace pour stimuler la réactivation des plaies chronique.
Yotsu [94] 2015	Japon	PRP dans le traitement d'ulcères chroniques du pied	100% Cicatrisation complète	Le PRP est un traitement efficace qui nécessite plus de précision.
Nofal [95] 2014	Egypte	PRP dans le traitement des cicatrices d'acné atrophique	77% Aucun effet nocif majeur n'a été observé.	Le PRP est une thérapie efficace des cicatrices d'acné atrophique sans risque d'hyperpigmentation.

Chawla [96] 2014	Inde	micro-aiguilletage + PRP VS micro-aiguilletage + vitamine C dans les cicatrices atrophiques de l'acné	80.1% : PRP +Micro aiguillage 18,5% : Vitamine C+Micro aiguillage	meilleurs résultats avec le micro-aiguilletage et le PRP, patients plus satisfaits avec le PRP.
Kontopodis [97] 2015	New-York	PRP dans la cicatrisation des plaies diabétiques chez des patients souffrant d'une ischémie critique des membres inférieurs	72.2% d'amélioration >90% 89% de membre sauvé	PRP = adjoint efficace pour guérir et augmenter le sauvetage des membres chez les diabétiques.
Ibrahim [98] 2015	Egypte	PRP VS microdermabrasion dans le traitement des vergetures.	16,2% : microdermabrasion 33,8% : PRP 50% : PRP+microdermabrasion avec de meilleurs résultats en courte durée.	Le PRP seul est plus efficace que la microdermabrasion seule, mais il est préférable d'utiliser l'association des deux pour plus d'efficacité et de rapidité.
Asif [99] 2016	Inde	PRP combiné au micro-aiguillage dans le traitement des cicatrices d'acné atrophique.	40% excellente réponse 54% : bonne réponse 6% : mauvaise réponse	traitement efficace dans la gestion des cicatrices d'acné atrophiques.
Notre série 2017	Maroc	PRP dans les séquelles de cicatrices cutanées de la face	74.3% de succès » Cicatrice claire, fine, souple non inflammatoire non douloureuse	Thérapie sûre et efficace dans les séquelles de cicatrices cutanées de la face

Partie 5 : Les limites de notre étude

Durant notre étude, on a été confronté a plusieurs contraintes. Parmi celle-ci :

La subjectivité dans l'évaluation des paramètres de la cicatrice.

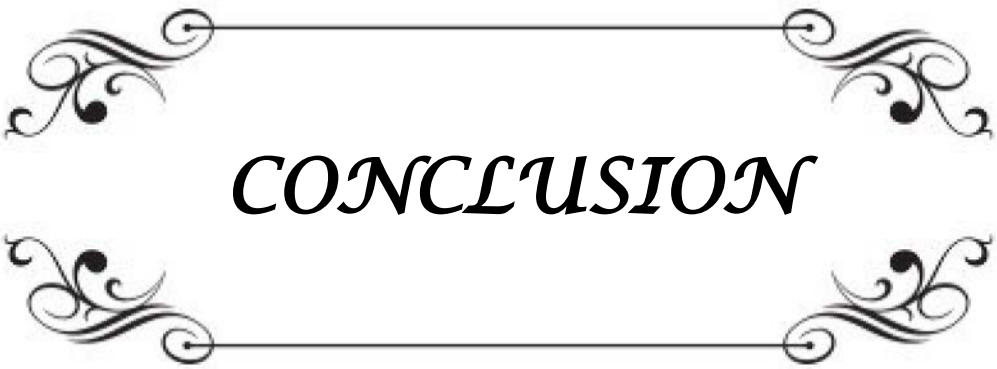
La qualité de l'échantillon : le nombre restreint des patients recrutés et l'hétérogèneicité de l'échantillon.

Les conditions de l'étude : pas tous les patients ont pu bénéficier d'une numération plaquettaire, la non disponibilité du dosage des facteurs de croissances ainsi que la difficulté retrouvé dans le choix du protocole.

De nombreux protocoles existent, mais les variations dans le nombre, la vitesse et le temps de centrifugation du sang, influencent considérablement la composition quantitative et qualitative du PRP (taux de plaquettes et de leucocytes résiduels). La dose optimale de plaquettes dans le PRP est très peu étudiée dans la littérature. Les concentrations en plaquettes obtenues par les différents protocoles de préparation du PRP varient de 1.5 à 10 fois la concentration plaquettaire du sang périphérique. Un taux inférieur à 3 n'aurait pas d'effet et un taux supérieur à 7 aurait un effet inhibiteur sur la régénération tissulaire. Les vitesses de centrifugation élevées lors de la préparation du PRP peuvent altérer les fonctionnalités des plaquettes.

Les concentrations en facteurs de croissance ainsi que le degré d'activation plaquettaire en fin de procès ne sont pas évalués dans la plupart des études.

Le taux de leucocytes varie aussi selon les protocoles. Certains produits contiennent un taux faible de globules blancs (environ 1g/L), alors que d'autres concentrent 2 à 4 fois les leucocytes par rapport au sang périphérique (environ 20g/L). Deux théories s'affrontent par rapport à l'intérêt des leucocytes dans le PRP : une préconise une haute concentration pour obtenir un effet anti bactérien, l'autre au contraire ne le recommande pas afin de limiter la réaction inflammatoire. Les caractéristiques biologiques parfois très différentes du PRP rendent difficiles les comparaisons des études cliniques et leur interprétation.



CONCLUSION

Au terme de notre travail, nous avons conclu que l'injection du PRP est une thérapeutique sûre et efficace dans le traitement des cicatrices cutanées de la face et a des effets secondaires minimes sans risque de réactions allergiques.

Il est efficace surtout après la reprise chirurgicale sans risque d'hyperpigmentation post-inflammatoire. C'est un produit prometteur de par son origine autologue, sa simplicité d'obtention et son mécanisme d'action.

D'autres études sur l'injection intradermique du PRP dans le traitement cicatrices cutanées de la face sont nécessaires sur un plus grand nombre de patients pour confirmer son efficacité et sa sécurité. Aussi de plus amples recherches sont nécessaires pour établir la méthode idéale pour la préparation du PRP, pour clarifier l'optimum de dose du PRP par séances, le nombre de séances nécessaires et l'intervalle entre les séances afin de standardiser cette thérapie cellulaire.

ANNEXES

Annexe 1

Fiche d'exploitation

Nom		
Prénom		
Date de naissance		
Sexe		
Adresse		
Téléphone		
Couverture sanitaire		
Statut marital		
Statut professionnel		
Motif de consultation		
Antécédents		
Médicaux	Allergique	
	Toxique	
	Tabac	
	Alcool	
	Drogue	
	Autres	
Chirurgicaux	Interventions	
	Traumatismes	
	autres cicatrices	
Histoire de la cicatrice		

Examen de la cicatrice	Localisation	
	Forme	
	Longueur	
	Largeur	
	Consistance	
	Couleur	
Conclusion		
Date de la 1ère séance		
Evolution		
Date de la 2ème séance		
Evolution		
Date de la 3ème séance		
Evolution		
Date de la 4ème séance		
Evolution		
Date de la 5ème séance		
Evolution		

Annexe 2

Fiche bilan de cicatrice

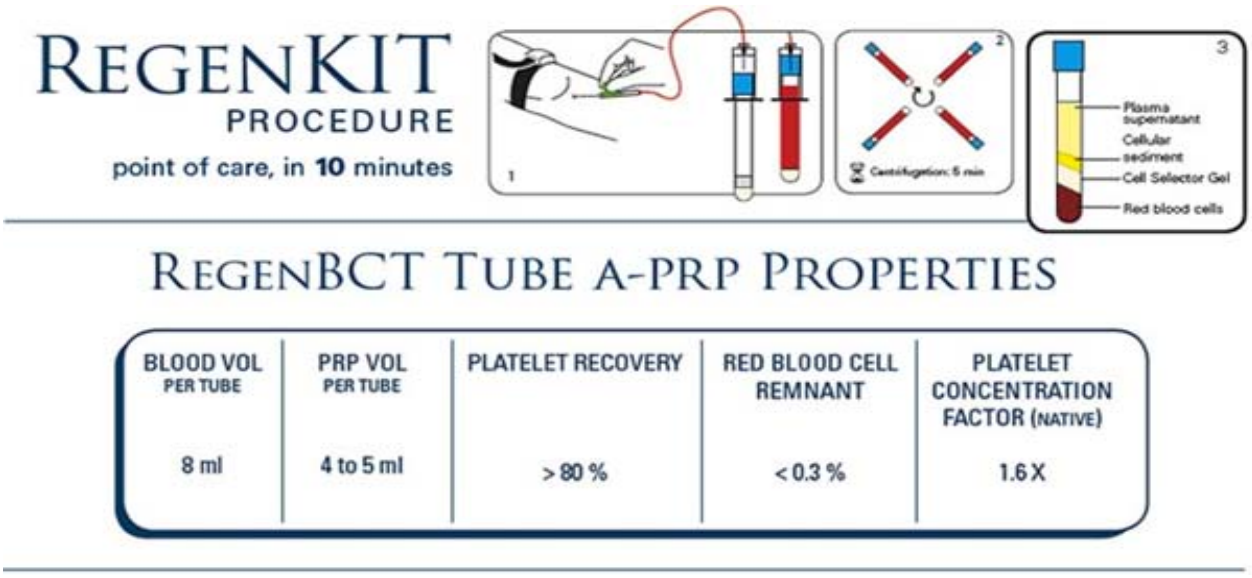
Nom et Prénom du patient : Né (e) le :

Histoire/ATCDS de la cicatrice :

Paramètres /Dates		--/--/--	--/--/--	--/-- /--	--/--/--	--/--/--
Dimensions						
	Longueur en mm					
	Largeur en mm					
	Epaisseur en mm					
Sensibilité (EVA)						

Test de Vancouver						
Inflammation	0 : Normal					
	1 : peu Infiltré					
	2 : Inflammatoire					
Couleur	0 : Normale					
	1 : Rosé					
	2 : Rouge					
	3 : Pourpre					
Epaisseur	0 : Normal					
	1 : < à 2mm					
	2 : < à 5mm					
	3 : ≥ à 5mm					
Extensibilité	0 : Normale					
	1 : Souple, résistance minime					
	2 : souple, début de tension					
	3 : Solide, peu extensible					
	4 : bride, blanchi à l'étirement					
	5 : Rétraction permanente et déformation					
Score moyen						

Annexe 3


REGENKIT
PROCEDURE
point of care, in 10 minutes
1
2
3
Plasma supernatant
Cellular sediment
Cell Selector Gel
Red blood cells
REGENBCT TUBE A-PRP PROPERTIES
BLOOD VOL PER TUBE
8 ml
PRP VOL PER TUBE
4 to 5 ml
PLATELET RECOVERY
> 80 %
RED BLOOD CELL REMNANT
< 0.3 %
PLATELET CONCENTRATION FACTOR (NATIVE)
1.6 X

Annexe 4

CONSENTEMENT ECLAIRE DU PATIENT

Madame, Monsieur,

Suite à une consultation personnalisée, votre médecin vous propose d'utiliser la technique d'injections de Plasma Riche en Plaquette (PRP) pour la régénération cutanée.

Cette technique consiste à prélever un échantillon de votre propre sang et à séparer ses composants par un processus de centrifugation pour isoler et concentrer vos plaquettes dans une fraction plasmatique.

Au sein de votre peau, les plaquettes vont libérer des facteurs de croissances, dans leurs ratio biologiques et à une concentration légèrement supérieure à la normale, afin de stimuler la prolifération cellulaire.

Le bénéfice attendu est une amélioration de votre cicatrice cutanée.

Les résultats se manifestent dès les premières semaines après la première injection mais afin d'obtenir les meilleurs résultats, aussi bien en termes de qualité que de durée, votre médecin sera amené à vous proposer un protocole comportant plusieurs séances.

Le nombre et l'intervalle entre les séances dépendra de l'analyse personnalisée de votre type de peau, des zones traitées et de votre mode de vie. Par ailleurs, le procédé repose sur l'utilisation de vos propres cellules et capacités naturelles de régénération, il peut donc exister une variation naturelle des résultats entre individus. N'hésitez pas à demander une estimation plus précise à votre médecin concernant le nombre de séances nécessaires.

Le PRP étant un produit directement issu de votre corps, très peu d'effets secondaires sont attendus. Le PRP a notamment été utilisé dans de nombreuses études cliniques sur la cicatrisation des plaies chirurgicales et chroniques sans aucune manifestation d'effets indésirables graves. Il peut néanmoins survenir dans certains cas :

- Douleurs aux moments des injections.
- Comme avec tout produit injectable, la présence d'hématomes ou de rougeoiements aux sites d'injections.
- Sensations de chaleur et de tension superficielle au niveau de la peau. Ces sensations transitoires sont dues au déclenchement du processus de stimulation et devraient se résorber dans un délai maximal de 24 à 36 heures après le traitement. Dans le cas où ces symptômes persévèreraient plus longtemps, prenez contact avec votre médecin.
- Dans de très rares cas et chez les patients présentant un potentiel allergique important, des œdèmes peuvent survenir suite à un processus inflammatoire plus important que la normale. Informez en immédiatement votre médecin afin qu'ils vous prescrivent une médication adaptée. Pensez également à informer votre médecin si vous avez des antécédents d'allergies à des médicaments ou autres.

L'utilisation du PRP dans le traitement des cicatrices de la face est strictement contre-indiquée chez les patients présentant ou ayant souffert par le passé de cancers cervico-faciaux en l'absence de tout contrôle de la rémission totale.

L'utilisation de PRP sera également contre-indiquée chez patients présentant les lésions cutanées susceptibles d'être causé par des processus de prolifération cellulaire anormaux. Votre praticien devra réaliser un diagnostic préalable en cas de doutes.

Comme pour tous les autres traitements par injections sous-cutanées, la prise d'anticoagulants ainsi que les anti-inflammatoires de façon concomitante à l'injection est contre indiquée.

Je déclare avoir été informé(e), oralement, par le médecin signataire, des effets présumés, des avantages et des inconvénients possibles ainsi que des risques éventuels liés au traitement par les injections de PRP.

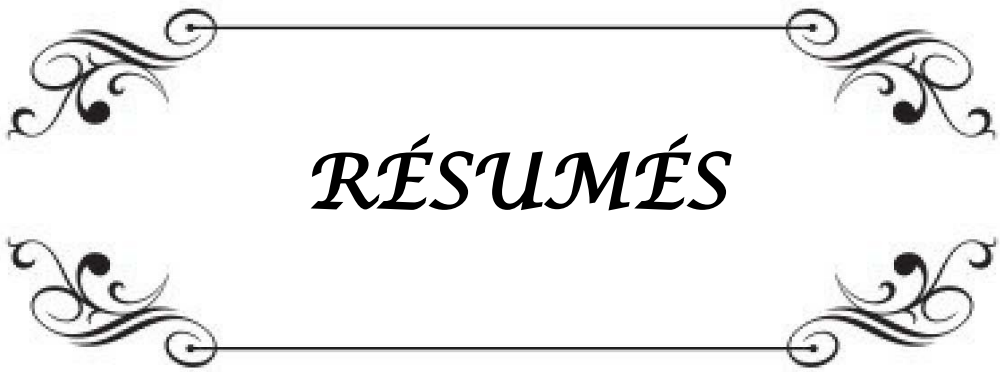
Je certifie avoir lu et compris l'information écrite aux patients contenue dans ce document. J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées en relation avec le traitement. Je reçois une copie de ma déclaration écrite de consentement.

En conséquence de quoi, je déclare accepter librement de recevoir le traitement visé dans ce consentement.

Je m'engage à informer le médecin-investigateur de tout traitement concomitant auprès d'un autre médecin ainsi que de la prise de médicaments.

Lieu, Date Signature du patient

Lieu, Date Signature du médecin ayant dispensé l'information



RÉSUMÉS

Résumé

Le plasma riche en plaquettes est aujourd'hui largement appliqué dans différentes spécialités, telles que la chirurgie maxillo-faciale, l'orthopédie, l'orthodontie, comme un pool de facteurs de croissance pour améliorer la régénération tissulaire. Les études sur son efficacité clinique ne sont toujours pas concluantes. L'une des principales raisons à cela est que différents protocoles de préparations sont utilisés, suscitant des réponses différentes qui ne peuvent être comparées.

L'objectif de notre étude prospective mené au service de chirurgie maxillo-faciale HMA était de mettre en évidence l'apport de l'injection du plasma riche en plaquettes dans les séquelles de cicatrices cutanées de la face.

Nous avons inclus dans notre série tous les patients consentants porteurs de cicatrices de la face douloureuse, rougeâtre, inflammatoire, dure, hyper chromique, déprimée ou bride cicatricielle.

Seules les cicatrices évoluant depuis plus de 6 mois et/ou 3 mois après reprise chirurgicale ont été incluses.

Nous avons exclu toutes cicatrices instables, chéloïdes, infectées, suspectes ou d'origine tumorale.

Entre Janvier 2015 et Juillet 2016, 23 patients présentant des cicatrices de la face et répondant aux critères d'inclusions ont été recrutés. Pour notre protocole, nous avons choisi le Regenkit®ACR/BCT3 et la centrifugeuse préprogrammée Regenlab®.

Nous avons analysé les caractéristiques des cicatrices dont les dimensions, le test de Vancouver, la sensibilité, la forme et la localisation, les paramètres des séances ainsi que la numération plaquettaire avant et après centrifugation.

Les cicatrices siégeaient surtout sur le front chez 39.1%, 70% linéaires. Le score de Vancouver était initialement à 8.33 avec 87% de cicatrices inflammatoires, 52.2% rouge et 34.8%

pourpre, 39.1% de cicatrice dures, 43.5% de cicatrices solides et peu extensible. Pour les dimensions, la longueur, la largeur et l'épaisseur moyennes étaient à 51.13mm, 7.09mm et 3mm respectivement.

A la dernière séance de PRP, le score de Vancouver est devenue à 2.59 avec 91.3% de cicatrices non inflammatoire, 69.6% avec une couleur de peau normale et 21.7% rosé, 65.2% des cicatrices sont devenues souples, avec seulement 21.7% dures et 13.1% fermes. La longueur et la largeur moyennes sont demeurées presque inchangées et l'épaisseur moyenne est passée à 1mm.

Le taux de plaquettes moyen dans le sang entier et dans le PRP était de $237x10^3$ et $445x10^3$ respectivement soit une valeur 1.88x l'initiale.

78.26% des patients ont bénéficié de trois séances espacées d'un mois et seulement 21.7% ont nécessités cinq séances.

En conclusion, l'injection de PRP est une modalité nouvelle et prometteuse que nous recommandons pour le traitement des séquelles de cicatrices de la face sans risque d'effets secondaires néfaste.

Summary

Platelet-rich plasma is now widely applied in various specialties, such as maxillofacial surgery, orthopedics, orthodontics, as a pool of growth factors to improve tissue regeneration. Studies of its clinical efficacy are still inconclusive. One of the main reasons for this is that different protocols of preparation are used, giving rise to different answers that cannot be compared.

The aim of our prospective study carried out in the Avicenna Military Hospital, department of maxillofacial surgery, was to demonstrate the contribution of the injection of platelet-rich plasma into the sequelae of face skin scars.

We included in our series all consenting patients with painful, reddish, inflammatory, hard, hyper chromic, depressed face scars. Only the scars evolving for more than 6 months and/or 3 months after surgical recovery were included. We excluded any unstable, keloid, infected or tumoral scars.

Between January 2015 and July 2016, 23 patients with facial scarring and meeting the inclusion criteria were recruited.

For our protocol, we chose the Regenkit®ACR/BCT3 and the Regenlab® pre-programmed centrifuge. We analyzed scar characteristics including size, Vancouver test, sensitivity, shape and location, session parameters, and platelet counts before and after centrifugation.

The scars were mostly on the forehead in 39.1%, 70% linear. The Vancouver score was initially at 8.33 with 87% of inflammatory scars, 52.2% red and 34.8% purple, 39.1% hard scar, 43.5% solid and little stretch scars. For average dimensions, length, width, thickness were at 51.13mm, 7.09mm and 3mm respectively.

At the last PRP session, the Vancouver score was 2.59 with 91.3% non-inflammatory scars, 69.6% with normal skin color and 21.7% pinky, 65.2% of scars became soft, with only 21.7% hard and 13.1% solid. The average length and width remained almost unchanged and the average thickness was decreased to 1mm.

The mean platelet count in whole blood and in the PRP was 237x103 and 445x103 respectively, a value of 1.88x the initial.

78.26% of patients had three sessions spaced one month apart and only 21.7% of patients required five sessions.

In conclusion, the injection of PRP is a new and promising modality that we recommend for the treatment of the sequelae of face skin scar without harmful risks.

ملخص

خلال السنوات الأخيرة، يستعمل البلازما الغني بالصفائح الدموية على نطاق واسع في مختلف التخصصات الطبية مثل جراحة الوجه والفكين، جراحة العظام، تقويم الأسنان، لاحتوائه على مجموعة من عوامل النمو وذلك لتعزيز تجديد الأنسجة. الدراسات على الفعالية السريرية ليست دائما حاسمة. و نجد من الأسباب الرئيسية لذلك أن طرق إعداد البلازما الغني بالصفائح الدموية كثيرة و مختلفة، مما يسبب في ردود مختلفة لا يمكن مقارنتها.

تهدف الدراسة التي أجرينا في قسم جراحة الوجه والفكين للمستشفى العسكري ابن سينا لتسليط الضوء على مساهمة حقن البلازما الغنية بالصفائح الدموية في عقابيل الندبات الجلدية للوجه.

أدرجنا في دراستنا جميع المرضى بالتراضي أصحاب ندبات مؤلمة، محمرة، ملتهبة، قاسية، داكنة اللون، أو شفة.

أدرجت فقط الندبات الدائمة لأكثر من 6 أشهر و/أو 3 أشهر بعد الجراحة المراجعة.

استبعدنا كل الندبات الغير مستقرة، الجدرة، المعفنة أو الخبيثة.

بين يناير 2015 ويوليوز 2016، تم تعيين 23 مريضا ذوي ندبات الوجه خاضعة لمعايير الإدراج.

خلال دراستنا، اخترنا أدوات Regenkit®ACR/BCT3 و جهاز الطرد المركزي المبرمج مسبقا Regenlab®.

قمنا بتحليل خصائص الندبات بما في الأبعاد،اختبار فانكوفر، الحساسية، الشكل والمكان، و كذلك معلومات الحصص وعدد صفائح الدم قبل وبعد الطرد المركزي.

تتموضع اغلب الندبات على الجبهة عند 39.1٪، 70٪ خطية. وكانت نتيجة اختبار فانكوفر في البداية 8.33 مع 87٪ من الندبات الملتهبة ، و 52.2٪ حمراء 34.8٪ أرجوانية

اللون، 39.1٪ من الندبات قاسية ، 43.5٪ صلبة مع انخفاض تمتد الجلد. كانت الأبعاد المتوسطة كالتالي: طول، عرض، سمك 51.13ملم، 7.09ملم و3ملم على التوالي.

في الجلسة الختامية من جلسات حقن البلازما الغنية بالصفائح، أصبحت النتائج كالتالي: اختبار فانكوفر في 2.59 مع 91.3٪ من الندبات غير الملتهبة، 69.6٪ بلون الجلد الطبيعي و21.7٪ وردية اللون، 65.2٪ لينة، مع فقط 21.7٪ قاسية و 13.1٪ صلب. كان متوسط الطول والعرض دون تغيير تقريبا، وأصبح متوسط السماكة 1ملم .

كان عدد الصفائح الدموية متوسط في الدم الكامل 237x103 وفي البلازما الغني بالصفائح445 x103 و بالتالي x1.88 القيمة الأولية.

تلقى 78.26٪ من المرضى ثلاث جلسات متباعدة بشهر واحد وفقط 21.7٪ من المرضى احتاجوا لخمس جلسات.

وفي الختام، نجتمع على أن حقن البلازما الغنية بالصفائح الدموية طريقة جديدة و واعدة نوصي بها لعلاج عقابيل الندبات الجلدية للوجه دون التعرض لخطر الآثار الجانبية الضارة.

BIBLIOGRAPHIE

1. **I. Andia and M. Abate,**
"Knee osteoarthritis: hyaluronic acid, platelet-rich plasma or both in association?,"
Expert Opin. Biol. Ther., vol. 14, no. 5, pp. 635–649, May 2014.

2. **A. D. Mazzocca et al.,**
"Platelet-Rich Plasma Differs According to Preparation Method and Human Variability,"
J. Bone Jt. Surg., vol. 94, no. 4, 2012.

3. **J.-B. Charrier, D.-M. Dohan, M. Steve, and J.-P. Monteil,**
"P.a(5)- 6 Utilisation du prf (platelet rich fibrin) comme matériau de comblement, de cicatrisation et d'interposition après parotidectomie pour exérèse de tumeur bénigne : une nouvelle technique,"
Data/revues/00351768/0106SUP4/19_2/, 2008.

4. **M. S. Leo, A. S. Kumar, R. Kirit, R. Konathan, and R. K. Sivamani,**
"Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology,"
J. Cosmet. Dermatol., vol. 14, no. 4, pp. 315–323, 2015.

5. **E. P. Yuksel, G. Sahin, F. Aydin, N. Senturk, and A. Y. Turanli,**
"Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human facial skin,"
J. Cosmet. Laser Ther., vol. 16, no. 5, pp. 206–208, Oct. 2014.

6. **J.-H. Zhao, C.-H. Tsai, and Y.-C. Chang,**
"Clinical application of platelet-rich fibrin as the sole grafting material in maxillary sinus augmentation,"
J. Formos. Med. Assoc., vol. 114, no. 8, pp. 779–780, Aug. 2015.

7. **G. E. Cribier.B,**
"Histologie de la peau normale et Lésions histopathologiques élémentaires.
EncyclMédChir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-085-A-10,2002:1-16." .

8. **Nicoletis.C.,**
"Cicatrisation et cicatrices
J Méd. Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique. Paris:Flammarion, 1994:3-15."

9. F. Canizares et al.,
"Cicatrices cutáneas defectuosas,"
EMC - Cirugía Plástica Reparadora y Estética, vol. 12, no. 1, pp. 1-10, 2004.

10. R.-D. Poirier JL,
La peau et les organes de sens.
Abrégé D'histologie, Ed Masson (paris) 1974 ; 20 :221-5. .

11. G. Sénéchal and Impr.
Compédit-Beauregard), *Chirurgie plastique et esthétique cervico-faciale : techniques de base*. *Arnette, 1993.*

12. M. Gonzalez-Ulloa,
"Restoration of the face covering by means of selected skin in regional esthetic units,"
Br. J. Plast. Surg., 1956.

13. Couly G.,
"Anatomie Maxillo-Faciale.
Paris: Julien Prélat. 1991:193." .

14. Kenneth A.,
Traitement des cicatrices - Arndt - Elsevier Masson.

15. C. Baum and C. Arpey,
"Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events,"
Dermatologic Surg., 2005.

16. J. P. Ortonne and J. P. Clévy,
"Physiologie de la cicatrisation cutan??e.,"
Rev. du Prat., vol. 44, no. 13, pp. 1733-1737, 1994.

17. L. Laforest and L. Com-ruelle,
"La prise en charge des cicatrices,"
pp. 38-42, 2004.

18. K. Harmon et al.
"Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma,"
Int. Cell. Med. Soc., vol. 41, no. 2, pp. 356–364, 2013.

19. L. Baron,
"Mécanismes d'activation de l'inflammasome NLRP3 par les micro-et les nano-particules dans un modèle d'inflammation pulmonaire chez la souris,"
2013.

20. M. Imbert and O. Wagner-Ballon,
"Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës: de l'hémogramme à la classification OMS,"
Rev. Francoph. des Lab., 2015.

21. C. L. Balduini and F. Melazzini,
"Research at the heart of hematology: thrombocytopenias and platelet function disorders,"
Haematologica, vol. 102, no. 2, pp. 203–205, Feb. 2017.

22. R. S. Dhillon, E. M. Schwarz, and M. D. Maloney,
"Platelet-rich plasma therapy - future or trend?,"
Arthritis Res. Ther., vol. 14, no. 4, p. 219, Aug. 2012.

23. S. Dohan et al.,
"De l'usage des concentrés plaquettaires autologues en application topique,"
EMC - Odontol., vol. 1, no. 2, pp. 141–180, Jun. 2005.

24. A. Scott, K. M. Khan, C. R. Roberts, J. L. Cook, and V. Duronio,
"What do we mean by the term "inflammation"? A contemporary basic science update for sports medicine.,"
Br. J. Sports Med., vol. 38, no. 3, pp. 372–80, Jun. 2004.

25. Virginie Mercier,
"Stimulation de la cicatrisation du tissu gingival et du tissu osseux par l'utilisation de concentrés plaquettaires | PRP Médical,"
Université Lorraine Université Henri Poincaré, 2013.

26. **P. R. Amable et al.,**
"Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors.,"
Stem Cell Res. Ther., vol. 4, no. 3, p. 67, 2013.

27. **D. Man, H. Plosker, and J. E. Winland-Brown,**
"The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery.,"
Plast. Reconstr. Surg., vol. 107, no. 1, pp. 229–37–9, Jan. 2001.

28. **O. D. Sylvie Meaume, Luc Téot,**
"Plaies et cicatrisations,"
Data/revues/00380814/00510703/16/, 2008.

29. **U. G. Longo, M. Loppini, A. Berton, F. Spiezia, N. Maffulli, and V. Denaro,**
"Tissue engineered strategies for skeletal muscle injury.,"
Stem Cells Int., vol. 2012, p. 175038, 2012.

30. **T. Spaková,**
"RE: Treatment of Knee Joint Osteoarthritis with Autologous Platelet-Rich Plasma in Comparison with Hyaluronic Acid,"
Am. J. Phys. Med., 2014.

31. **M. Messora,**
"A standardized research protocol for platelet-rich plasma (PRP) preparation in rats,"
RSBO Rev. Sul- …, vol. 8, no. 3, pp. 299–304, 2011.

32. **C. C. P. Rick G. Smith, B.S., C.C.P., Craig J. Glassmann, C.C.P., and Mark S. Campbell, B.A.,**
"Journal of Lancaster General Health - Platelet-rich Plasma."
[Online]. Available: http://www.jlgh.org/Past-Issues/Volume-2---Issue-2/Platelet-rich-Plasma.aspx. [Accessed: 16-Jan-2017].

33. **R. Dhurat and M. Sukesh,**
"Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: A review and author's perspective,"
J. Cutan. aesthetic, 2014.

34. **F. P. Marques, S. J. M. Ingham, A. Forgas, C. E. da S. Franciozi, P. H. Sasaki, and R. J. Abdalla,**
"A manual method to obtain platelet rich plasma.,"
Acta Ortop. Bras., vol. 22, no. 2, pp. 75–7, 2014.

35. **G. Crovetti et al.,**
"Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds,"
Transfus. Apher. Sci., vol. 30, no. 2, pp. 145–151, Apr. 2004.

36. **M. Tiwari and R. Bhargava,**
"Platelet rich plasma therapy: A comparative effective therapy with promising results in plantar fasciitis.,"
J. Clin. Orthop. trauma, vol. 4, no. 1, pp. 31–5, Mar. 2013.

37. **M. Bouvard and B. Eichene,**
"Traitement par PRP 1 e partie: les lésions cartilagineuses et musculaires,"
J. Traumatol. du Sport, 2014.

38. **R. Marx, E. Carlson, and R. Eichstaedt,**
"Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts,"
Oral Surgery, Oral, 1998.

39. **D. Sonnleitner and P. Huemer,**
"A simplified technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate for intraoral bone grafting techniques: a technical note.,"
Int. J., 2000.

40. **J.-F. Kaux and J.-M. Crielaard,**
"Platelet-rich plasma application in the management of chronic tendinopathies.,"
Acta Orthop. Belg., vol. 79, no. 1, pp. 10–5, 2013.

41. **J.-F. Kaux et al.,**
"Reflections about the optimisation of the treatment of tendinopathies with PRP.,"
Muscles. Ligaments Tendons J., vol. 5, no. 1, pp. 1–4, 2015.

42. "Recover ™ Platelet Separation Kit The Natural Option for Tendon Treatment."

43. **I. Andia, M. Sánchez, and N. Maffulli,**
"Joint pathology and platelet-rich plasma therapies,"
Expert Opin. Biol., 2012.

44. **J. Kaux and J. Crielaard,**
"Platelet-rich plasma application in the management of chronic tendinopathies," *Acta Orthop Belg*, 2013.

45. "SpectrafugeTM Mini Centrifuge, Personal Sized Centrifuges from Labnet International | Labnet International, Inc. North America."
[Online]. Available: http://northamerica.labnetinternational.com/products/centrifuges/spectrafuge-mini-centrifuge. [Accessed: 07-Feb-2017].

46. **E. Sumida, Y. Iwasaki, and K. Akiyoshi,**
"Platelet separation from whole blood in an aqueous two-phase system with water-soluble polymers,"
J., 2006.

47. "ATR ® -a system for supporting the healing of wounds and tissue regeneration."

48. **M. Messora, M. Nagata, and F. Furlaneto,**
"A standardized research protocol for platelet-rich plasma (PRP) preparation in rats,"
RSBO (, 2011.

49. **R. Marx,**
"Platelet-rich plasma: evidence to support its use,"
J. oral Maxillofac. Surg., 2004.

50. **M. Nagata, M. Messora, F. Furlaneto, and S. Fucini,**
"Effectiveness of two methods for preparation of autologous platelet-rich plasma: an experimental study in rabbits,"
Eur J Dent, 2010.

51. "U.S. FDA Food and Dietary Supplement Regulations | Registrar Corp."
[Online]. Available: http://www.registrarcorp.com/fda- [Accessed: 07-Feb-2017].

52. **K. Middleton, V. Barro, and B. Muller,**
"Evaluation of the effects of platelet-rich plasma (PRP) therapy involved in the healing of sports-related soft tissue injuries,"
Iowa Orthop., 2012.

53. **H. Li and B. Li,**
"PRP as a new approach to prevent infection: preparation and in vitro antimicrobial properties of PRP.,"
J. Vis. Exp., no. 74, Apr. 2013.

54. **D. Ehrenfest, G. Sammartino, J. Shibli, and H. Wang,**
"Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, or Platelet-Rich Fibrin-PRF): the international classification,"
Poseido J, 2013.

55. **D. Ehrenfest, I. Andia, and M. Zumstein,**
"Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current,"
MLTJ Muscles, 2014.

56. **S. Giannini, A. Cielo, and L. Bonanome,**
"Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols,"
Eur Rev Med, 2015.

57. **"Zarins, B., Cugat, R. A. M. O. N., & Garcia-Balletbó, M.**
Platelet-Rich Plasma (PRP)-potential orthopaedic applications of autologous preparations rich in growth factors (PRGF).
Hvd. Ortho. J, 11, 125-127. ISO 690" (2009).

58. R. Marx,
"Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?,"
Implant Dent., 2001.

59. I. Giusti, S. D'Ascenzo, A. Mancò, and G. Di Stefano,
"Platelet concentration in platelet-rich plasma affects tenocyte behavior in vitro,"
BioMed Res., 2014.

60. J.-F. Kaux, P. Drion, J.-L. Croisier, and J.-M. Crielaard,
"Tendinopathies and platelet-rich plasma (PRP): from pre-clinical experiments to therapeutic use.,"
J. Stem Cells Regen. Med., vol. 11, no. 1, pp. 7–17, 2015.

61. A. Scott, K. Khan, C. Roberts, and J. Cook,
"What do we mean by the term 'inflammation'? A contemporary basic science update for sports medicine,"
Br. J. Sport., 2004.

62. R. Letartre,
"Titre : Les injections de concentrés plaquettaires,"
2012.

63. E. Anitua, R. Prado, M. Sánchez, and G. Orive,
"Platelet-rich plasma: preparation and formulation,"
Oper. Tech., 2012.

64. H. Lei, L. Gui, and R. Xiao,
"The effect of anticoagulants on the quality and biological efficacy of platelet-rich plasma,"
Clin. Biochem., 2009.

65. M. Sánchez et al.
"Intraosseous Infiltration of Platelet-Rich Plasma for Severe Knee Osteoarthritis,"
Arthrosc. Tech., vol. 3, no. 6, pp. e713–e717, Dec. 2014.

66. C. E. Sommeling, A. Heyneman, H. Hoeksema, J. Verbelen, F. B. Stillaert, and S. Monstrey,
"The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: A systematic review,"
J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg., vol. 66, no. 3, pp. 301–311, 2013.

67. T. L. Aghaloo, P. K. Moy, and E. G. Freymiller,
"Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study.,"
J. Oral Maxillofac. Surg., vol. 60, no. 10, pp. 1176–81, Oct. 2002.

68. S. Gunaydin et al.,
"Clinical impact and biomaterial evaluation of autologous platelet gel in cardiac surgery,"
Perfusion, vol. 23, no. 3, pp. 179–186, May 2008.

69. S. Mulvaney,
"Treatment of peripheral nerve entrapments with real time ultrasound guided percutaneous hydro-neurolysis. 2010. Presented at AMSSM annual meeting. Calorie et al. Injury. 2008 *Dec;39(12):1391–4."* .

70. E. Lopez-Vidriero, K. A. Goulding, D. A. Simon, M. Sanchez, and D. H. Johnson,
"The Use of Platelet-Rich Plasma in Arthroscopy and Sports Medicine: Optimizing the Healing Environment,"
Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg., vol. 26, no. 2, pp. 269–278, 2010.

71. T. Prp,
"Platelet-Rich Plasma Rehabilitation Guidelines,"
Pp. 5–9.

72. J. Kaux, N. Degrave, and J. Crielaard,
"Platelet rich plasma: traitement des tendinopathies chroniques? Revue de la littérature,"
J. Traumatol. du Sport, 2007.

73. Z. Yusef, T. Perdomo, R. H. Lozada, J. Arturo, M. Nava, and P. Morales,
"Using platelet-rich plasma as a treatment in cosmetic surgery . Clinical cases report,"
Vol. 1, pp. 17–22, 2014.

74. **V. R. Driver, J. Hanft, C. P. Fylling, J. M. Beriou, and Autologel Diabetic Foot Ulcer Study Group,**
"A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers.,"
Ostomy. Wound. Manage., vol. 52, no. 6, p. 68–70, 72, 74 passim, Jun. 2006.

75. **Kozarev Jasmina,**
"Combined use of fractional ErYAG laser and PRP in posttraumatic scarring treatment,"
2012.

76. **K. Harmon et al.,**
"Section VIII Platelet Rich Plasma (PRP) Guidelines,"
Int. Cell. Med. Soc., 2011.

77. **R. Dhurat and M. Sukesh,**
"Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective.,"
J. Cutan. Aesthet. Surg., vol. 7, no. 4, pp. 189–97, 2014.

78. **M. Bouvard-Pau and X. Bigard-Paris,**
"Plasmas riches en Facteurs de Croissance et Lésions musculaires ou tendineuses,"
2012.

79. **L. He, Y. Lin, X. Hu, Y. Zhang, and H. Wu,**
"A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro,"
Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology, vol. 108, no. 5, pp. 707–713, Nov. 2009.

80. **F. Zhang, Z. Chen, P. Wang, X. Hu, Y. Gao, and J. He,**
"Combination of platelet count and mean platelet volume (COP-MPV) predicts postoperative prognosis in both resectable early and advanced stage esophageal squamous cell cancer patients.,"
Tumour Biol., vol. 37, no. 7, pp. 9323–31, Jul. 2016.

81. J. N. Thon et al.,
"T granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling,"
J. Cell Biol., vol. 198, no. 4, pp. 561–574, Aug. 2012.

82. J. C. Riboh, B. M. Saltzman, A. B. Yanke, L. Fortier, and B. J. Cole,
"Effect of Leukocyte Concentration on the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis,"
Am. J. Sports Med., vol. 44, no. 3, pp. 792–800, Mar. 2016.

83. Dragoo, H. J. Braun, J. L. Durham, Ridley, and S. P. Arnoczky,
"The Inflammatory Effect of Leukocyte-poor Versus Leukocyte-rich Platelet-Rich Plasma."

84. P. Amable et al.,
"Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors,"
Stem Cell Res. Ther., vol. 4, no. 3, p. 67, Jun. 2013.

85. J. Zhang, K. K. Middleton, F. H. Fu, H.-J. Im, and J. H.-C. Wang,
"HGF Mediates the Anti-inflammatory Effects of PRP on Injured Tendons,"
PLoS One, vol. 8, no. 6, p. e67303, Jun. 2013.

86. Y. Kajikawa et al.,
"Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing,"
J. Cell. Physiol., vol. 215, no. 3, pp. 837–845, Jun. 2008.

87. E. Anitua, J. Aguirre, J. Algorta, and E. Ayerdi,
"Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers,"
Res. Part B …, 2008.

88. E. Anitua, R. Prado, and G. Orive,
"Allogeneic Platelet-Rich Plasma: At the Dawn of an Off-the-Shelf Therapy?,"
Trends Biotechnol., vol. 35, no. 2, pp. 91–93, Feb. 2017.

89. D. N. Lyras et al.,
"Temporal and Spatial Expression of TGF-b1 in the Early Phase of Patellar Tendon Healing after Application of Platelet Rich Plasma.,"
Arch. bone Jt. Surg., vol. 4, no. 2, pp. 156–60, Apr. 2016.

90. B. Şen et al.,
"The Effect of Autologous Platelet Rich Plasma in the Treatment of Achilles Tendon Ruptures: An Experimental Study on Rabbits.,"
Balkan Med. J., vol. 33, no. 1, pp. 94–101, Jan. 2016.

91. E. M. Wojtys,
"The PRP Question.,"
Sports Health, vol. 4, no. 2, pp. 99–100, Mar. 2012.

92. B.Cheng,
"The efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with erbium fractional laser therapy for facial acne scars or acne,"
Mol. Med. Rep., May 2013.

93. A. Motolese, F. Vignati, A. Antelmi, and V. Saturni,
"Effectiveness of platelet-rich plasma in healing necrobiosis lipoidica diabeticorum ulcers,"
Clin. Exp. Dermatol., vol. 40, no. 1, pp. 39–41, 2015.

94. R. R. Yotsu, S. Hagiwara, H. Okochi, and T. Tamaki,
"Case series of patients with chronic foot ulcers treated with autologous platelet-rich plasma.,"
J. Dermatol., vol. 42, no. 3, pp. 288–95, 2015.

95. E. Nofal, A. Helmy, A. Nofal, R. Alakad, and M. Nasr,
"Platelet-rich plasma versus CROSS technique with 100% trichloroacetic acid versus combined skin needling and platelet rich plasma in the treatment of atrophic acne scars: A comparative study,"
Dermatologic Surg., vol. 40, no. 8, pp. 864–873, 2014.

96. S. Chawla,
"Split Face Comparative Study of Microneedling with PRP Versus Microneedling with Vitamin C in Treating Atrophic Post Acne Scars,"
J Cutan Aesthet Surg, vol. 7, no. 4, pp. 209–212, 2014.

97. N. Kontopodis et al.,
"Effectiveness of Platelet-Rich Plasma to **Enhance** Healing of Diabetic Foot Ulcers in Patients With Concomitant Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia.,"
Int. J. Low. Extrem. Wounds, p. 353, 2015.

98. Z. A. E. S. Ibrahim, R. A. El-Tatawy, M. A. El-Samongy, and D. A. M. Ali,
"Comparison between the efficacy and safety of platelet-rich plasma vs. microdermabrasion in the treatment of striae distensae: Clinical and histopathological study,"
J. Cosmet. Dermatol., vol. 14, no. 4, pp. 336–346, 2015.

99. M. Asif, S. Kanodia, and K. Singh,
"Combined autologous platelet-rich plasma with microneedling verses microneedling with distilled water in the treatment of atrophic acne scars: a concurrent split-face study,"
J. Cosmet. Dermatol., vol. 15, no. 4, pp. 434–443, Dec. 2016.

100. B. Cheng et al.,
"The efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with erbium fractional laser therapy for facial acne scars or acne,"
Mol. Med. Rep., vol. 8, no. 1, pp. 233–7, May 2013.

قسم الطبيب

اقَسِمُ باللهِ العَظِيمْ

أن أراقبَ الله في مِهنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّةِ أطوَارهَا في كل الظروف والأحَوال

بَاذِلة وسْعِي في إنقاذها مِن الهَلاكِ والمرَضِ والألَم والقَلق.

وأن أَحفَظ لِلنّاسِ كرَامَتهُم، وأسْتر عَوْرَتهُم، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، مسخرة كل رِعَايَتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم المسخر لنفعِ الإنسَان ..لا لأذَاه.

وأن أُوَقّرَ مَن عَلَّمَني، وأُعَلّمَ مَن يَصغرني، وأكون أختاً لِكُلِّ زَميلٍ

في المِهنَةِ الطُبّيّة مُتعَاونِينَ عَلى البرِّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إيمَاني في سِرّي وَعَلانيَتي ،

نَقيّةً مِمّا يشينهَا تجَاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

والله على ما أقول شهيد.

كليـــــــة الـطـب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

سنة 2017 أطروحة رقم 043

مساهمة حقن البلازما الغنية بالصفائح الدموية في عقابيل الندبات الجلدية للوجه

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/04/11

من طرف

الآنسة دنيا برادة العزيزي

المزدادة في 17 يناير 1992 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

بلازما غنية بالصفائح الدموية - طرد مركزي - صفائح دموية

عوامل النمو - ندبات جلدية - وجه - عقابيل

اللجنة

الرئيسة	**السيدة ن. المنصوري حطاب** أستاذة في جراحة تجميل الوجه والفكين	
المشرف	**السيد ع. أبو شادي** أستاذ مبرز في جراحة تجميل الوجه والفكين	
الحكام	**السيد م. شكور** أستاذ في طب أمراض الدم	
	السيد م. أيت عامر أستاذ مبرز في طب أمراض الدم	
	السيد م. د. العمراني أستاذ مبرز في الجراحة التجميلية والتشريح	