



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



# **INTÉRÊT DU PRP DANS LA CICATRISATION DES PLAIES :**

## **Revue systématique de la littérature**

MEMOIRE PRESENTE PAR :  
Docteur HOUSSA Mohammed Amine  
Né le 10 Avril 1986 à Sefrou

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
**OPTION : CHIRURGIE PLASTIQUE RÉPARATRICE ET ESTHÉTIQUE**

Sous la direction de :  
Professeur : **AYAT ALLAH OUFKIR**

Session Mai 2017

# SOMMAIRE

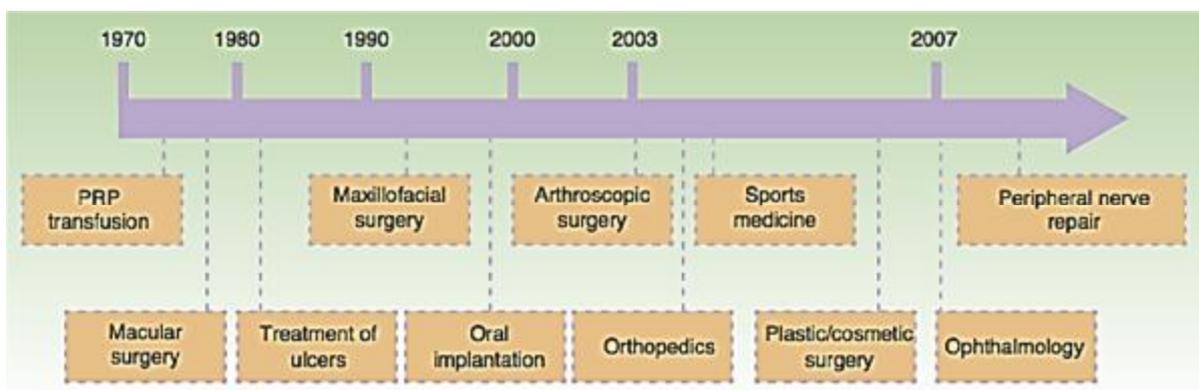
INTRODUCTION .....	3
DEFINITIONS/ PREPARATIONS .....	7
PHYSIOLOGIE DU PRP .....	11
CLASSIFICATION .....	15
1. P-PRP (Pur Plasma riche en plaquettes) :.....	16
2. L-PRP (plasma riche en leucocytes et plaquettes) .....	18
3. P-PRF (fibrine riche en plaquettes) .....	19
4. L-PRF (fibrine riche en leucocytes et plaquettes) : PRF de CHOUKROUN :...	20
MATERIELS ET METHODES.....	25
RESULTATS.....	28
1. Plaies aiguës :.....	29
2. Ulcères chroniques : .....	50
DISCUSSION.....	57
CONCLUSION.....	67
BIBLIOGRAPHIE .....	70

# INTRODUCTION

Bien que la mention du plasma riche en plaquettes (PRP) puisse initialement rappeler des applications supposément nouvelles dans la médecine esthétique et le vieillissement du visage en particulier, le produit a été utilisé depuis de nombreuses années dans de larges indications, en effet il a été initialement utilisé en médecine transfusionnelle, pour le traitement et la prévention d'hémorragie due à une thrombopénie sévère, liée à une aplasie médullaire, une leucémie aiguë ou une perte de sang significative lors d'une chirurgie de longue durée.

La découverte pivotante des dérivés de plaquettes (Facteurs de croissance et cytokines) dans la promotion de la cicatrisation des plaies, l'angiogenèse et le remodelage des tissus ont mis en lumière cette modalité thérapeutique authentique autologue.

Dans les premières études menées par Marx et ses collaborateurs (1), le PRP grâce à ses propriétés hémostatiques et adhésives a été identifié comme ayant un effet bénéfique sur les greffe osseuses avec des applications en implantologie, en chirurgie buccale et maxillo-faciale (4, 7, 8), ce succès documenté du PRP a alimenté la recherche sur son rôle dans d'autres spécialités comme l'orthopédie et la médecine du sport (9,12,13) (lésions osseuses, musculaires, méniscales et ligamentaires) en ophtalmologie (ulcères de cornée) (6), en chirurgie cardiaque (5) et plus récemment en chirurgie plastique et en médecine esthétique (2, 10, 11,14,15 ). Un calendrier pour l'introduction de ces différentes applications est illustré à la figure 1.



Séquence temporel d'introduction du PRP dans différents domaines de la médecine(3)

Le PRP est défini initialement par Marx comme une fraction plasmatique du sang autologue, ayant une concentration de plaquettes supérieure à la ligne de base (4-7 fois la normale) (1), La justification de l'utilisation thérapeutique des plaquettes en tant qu'adjuvant chirurgical est de pouvoir concentrer les plaquettes autologues dans un volume de plasma réduit afin de produire des niveaux accrus de facteurs bioactifs et de les rendre localement disponibles au niveau du site d'application pour l'accélération et l'amélioration de la cicatrisation tissulaire.

Bien que cette définition suggère un mélange pur de plasma (la partie acellulaire, liquide du sang qui contient des protéines impliquées dans le mécanisme de coagulation et d'autres molécules bioactives capables de stimuler la prolifération cellulaire, Le remodelage matriciel et l'angiogenèse.) et les plaquettes (et leurs associations avec les facteurs de croissance et les cytokines), le terme générique «plasma riche en plaquettes» a récemment été élargi pour inclure une variété de produits finaux. Ces produits peuvent varier considérablement, non seulement dans la concentration finale de plaquettes qu'ils produisent, mais aussi dans la quantité des globules rouges et / ou des globules blancs inclus dans la préparation finale.

Cependant, les résultats de la plupart des études sont entravés par des variables de confusion pertinentes telles que les variations des caractéristiques de PRP, la même dénomination utilisées pour tous les produits enrichis en plaquettes depuis ceux utilisés en médecine transfusionnelle.

Depuis la description par Anitua(17) d'une méthode ambulatoire pour obtenir un PRP pour une application en implantologie en 1999, différentes techniques de préparation ont été développées. En effet, ces concepts ont stimulé leur exploitation commerciale avec le développement d'une large gamme de protocoles de préparation, kits et centrifugeuses

Actuellement au moins 16 systèmes différents pour l'obtention de PRP sont

disponibles dans le commerce. Cependant, les intérêts commerciaux pourraient obscurcir un certain manque de véritables avantages cliniques dans certains cas. En outre, il existe peu de consensus sur la grande variété de méthodologies disponibles. Ainsi, il y a un manque de standardisation dans l'utilisation du PRP et, par conséquent, la génération de preuves scientifiques facilement reproductibles est entravée.

Les thérapies biologiques utilisant des préparations de plasma enrichi en plaquettes (PRP) sont actuellement utilisées et compte tenu des résultats in vitro, et la plupart des études contrôlées dans la littérature ainsi que plusieurs essais cliniques et des études de cas non contrôlés, reflètent les avantages, parfois plutôt frappants, de l'application du PRP.

Par conséquent, bien que les PRP représentent un outil prometteur d'application clinique, de nombreuses questions sont encore ouvertes, telles que les indications appropriées pour son utilisation clinique ainsi que les concentrations et les quantités effectives pour chaque produit à utiliser dans chaque situation thérapeutique.

L'objectif de cette revue est, d'abord, de fournir un aperçu complet des nombreux aspects du PRP (classifications, préparations, mécanisme d'action) deuxièmement, de résumer les données scientifiques disponibles actuellement pour les indications du PRP en chirurgie plastique en particulier en ce qui concerne la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques, pour ramener enfin une analyse approfondie de la littérature sur les avantages potentiels de son utilisation dans ce domaine.

# DEFINITIONS/ PREPARATIONS

Il n'y a pas de consensus sur la définition de PRP. Certains chercheurs ont suggéré que le PRP se réfère à la fraction avec une concentration de plaquettes de 3 à 5 fois supérieure à la normale. Cependant, la définition la plus acceptée caractérise actuellement le PRP en tant que volume de plasma autologue qui contient une concentration plaquettaire au-dessus de la concentration basale (150 000-350 000 / ml) (18).

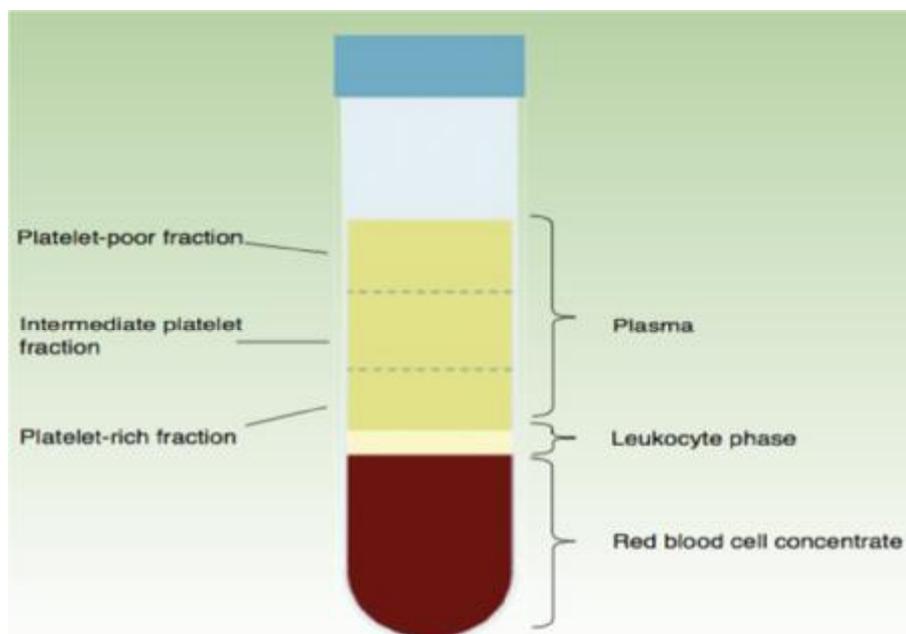
Le PRP est préparé manuellement ou par l'utilisation de dispositifs automatisés, juste avant la procédure. Le processus doit être effectué dans des conditions aseptiques strictes ainsi que des règles de température optimales, c'est-à-dire 20-22 ° C.

Le processus fondamental de création de PRP commence habituellement par la collecte de sang total d'une veine périphérique du patient en présence d'un anticoagulant qui lie le calcium et empêche l'introduction de la cascade de coagulation en bloquant la conversion de la prothrombine en thrombine (19) Bien qu'il existe plusieurs anticoagulants disponibles, Seulement 2 ont été trouvés pour soutenir les besoins métaboliques des plaquettes et permettre la séparation des plaquettes d'une manière inoffensive, le citrate dextrose A et le citrate de sodium.(19) L'utilisation d'un anticoagulant n'est pas obligatoire dans la création de PRP et dépendra du produit final souhaité. Cependant, en l'absence d'anticoagulant, la cascade de coagulation dans le plasma commencera dans 30 secondes à plusieurs minutes. (20)

Le sang entier citraté (ou non) est ensuite soumis à 1 ou 2 étapes de centrifugation qui permet de séparer les éléments du sang en fonction de leur gradient de gravité.

Le temps pour la préparation des concentrés plaquettaires est variable mais est toujours terminé dans une heure. Une première étape de centrifugation ou spin

« doux » est conçue pour séparer le sang en trois couches, les globules rouges (RBC) se trouvent en bas, le plasma se trouve dans le surnageant en haut et une couche de "buffy coat" apparaît entre les deux et qui contient des plaquettes et des leucocytes; en fait le surnageant plasmatique peut aussi être subdivisé en 3 phase en fonction de la teneur en plaquettes en plasma faible en plaquette (PPP) en haut, le plasma a teneur intermédiaire et le plasma riche en plaquette en bas (PRP). Cette division de la phase plasmatique ne peut pas être détectée par les yeux, de sorte que la fraction est simplement subdivisée en tiers supérieur, inférieur et moyen.

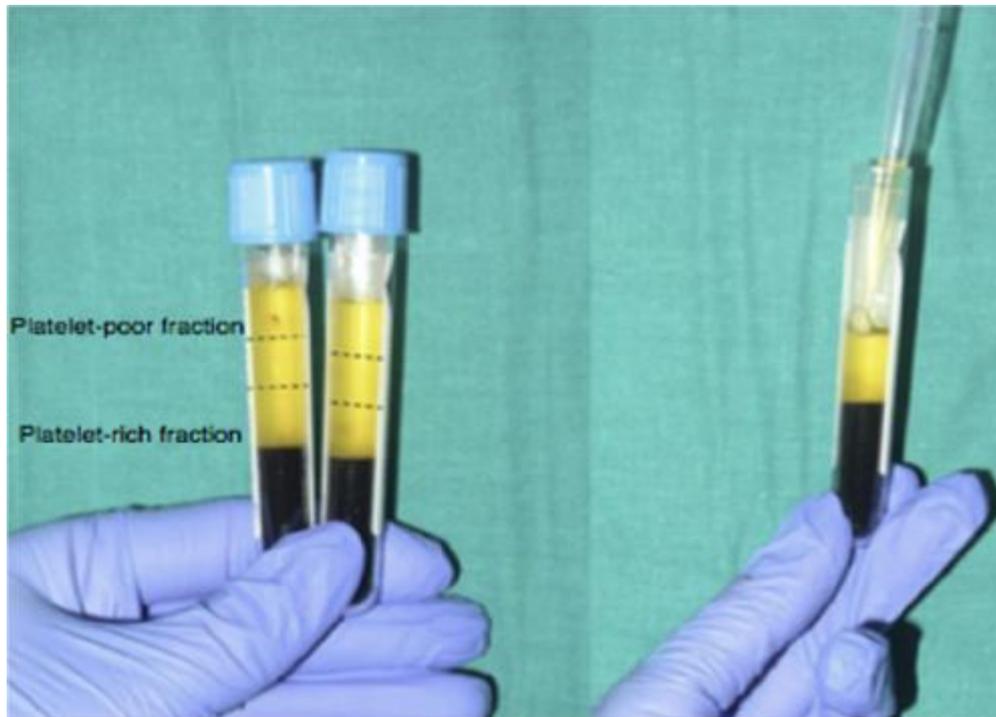


Différentes fractions obtenues après la première centrifugation (21)

Les prochaines étapes varient selon les nombreux protocoles mais tentent de jeter à la fois la couche RBC et le PPP pour collecter uniquement la couche 'buffy coat' afin de concentrer d'avantage les plaquettes d'où l'utilisation d'une deuxième centrifugation rapide est souvent plus longue spin « dur ».

La centrifugation subséquente est plus rapide, de sorte que les plaquettes sont centrifugées et se séparent sous la forme d'une pastille au bas du tube à partir d'un plasma pauvre en plaquettes (PPP) ci-dessus. La concentration finale des

plaquettes dépend de la réduction du volume de PPP. Approximativement 3/4 du surnageant est éliminé et le culot riche en plaquettes est remis en suspension dans la quantité résiduelle de plasma.



Séparation du PRP et PPP par pipetage(21)

La suspension résultante est utilisée comme et peut être activée avec différents agents, le chlorure de calcium et la thrombine étant les plus utilisés (22,23).

En fonction du type de préparation le produit final peut être liquide appliqué par injection, sous forme de gel en topique, ou sous forme d'une membrane qui peut soit être appliquée sur les ulcères en plaque ou découpé en petit morceau et utilisé comme colle biologique (implantologie et greffe osseuse).

# PHYSIOLOGIE

## DU PRP

Les plaquettes proviennent des mégacaryocytes (MK), des cellules géantes de la moelle osseuse. Au stade final, les plaquettes sont des cellules anucléées caractérisées fonctionnellement comme des effecteurs primaires de l'hémostase contenant de nombreux granules de différents types.

Les granules de plaquettes contiennent des pools de stockage de substances actives, qui sont libérés après adhésion à des signaux extracellulaires. (24)

Il existe 3 principaux types de granules plaquettaires: (24, 25, 26)

- a. Les granules denses: ils sont libérés par exocytose et contiennent plusieurs substances actives, telles que l'adénosine, la sérotonine, le Calcium et l'histamine, dont la combinaison présente des effets sur les différentes étapes de l'hémostase et la réparation tissulaire. En effet ces substances ont un rôle clé dans la perméabilité capillaire la prolifération et la différenciation des kératinocytes des fibroblastes et des macrophages.
- b. Lysosomes: les plaquettes contiennent des enzymes pouvant induire une dégradation des protéines et de la matrice.
- c. Les granules alpha: ils contiennent les facteurs de croissance, les chimiokines et les cytokines. Il s'agit notamment du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), du facteur de croissance transformant (TGF), du facteur plaquettaire 4 (PF4), de l'interleukine (IL) 1, du facteur d'angiogenèse dérivée des plaquettes (PDAF), facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), facteur de croissance épidermique (EGF), facteur de croissance endothélial dérivé des plaquettes (PDEGF), facteur de croissance des cellules épithéliales (ECGF) et facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF).

Ces molécules et d'autres molécules bioactives ont différentes fonctions importantes dans l'environnement de régénération locale, telles que la prolifération,

la migration, la différenciation cellulaire et l'angiogenèse. Il est difficile de définir les fonctions spécifiques de chaque facteur car celles-ci se chevauchent dans une certaine mesure.

Les concentrations de ces différents facteurs de croissance augmentent linéairement à mesure que la concentration de plaquettes augmente. Le réseau de facteurs de croissance activés induit des voies de signalisation intracellulaire qui conduisent à la production de protéines essentielles aux processus régénératifs, comme la prolifération cellulaire, La formation de la matrice, et la synthèse du collagène (27, 28). Les types de cellules impliqués dans le processus de guérison, tels que les ostéoblastes, les fibroblastes, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les cellules souches mésenchymateuses adultes révèlent la présence de récepteurs membranaires spécifiques à certains facteurs de croissance. De plus, lorsque des cytokines sont libérées, elles se lient aux récepteurs transmembranaires à la surface des cellules locales ou circulantes. Cela favorise le rôle proposé des facteurs de croissance en tant que composants intégrés dans l'activation de la guérison des tissus mous et de la régénération osseuse. (28)

En plus de ces facteurs de croissance, le PRP contient d'autres molécules bioactives ayant un rôle important l'adhésion cellulaire (fibrine, fibronectine et vitronectine). Ceux-ci fournissent le soutien structurel nécessaire pour la migration cellulaire et pour la prolifération et la croissance tridimensionnelle des tissus sur ces structures.

Par conséquent, le PRP a des effets non seulement directement liés aux cellules cibles pour les différents facteurs de croissance, mais a également un effet plus large en tant que matrice extracellulaire pour la stimulation et la réparation et / ou la régénération du tissu.(18, 30). Un résumé de ces facteurs de croissance, leur rôle dans le processus de guérison est présenté dans le tableau qui suit.

Category	Proteins	Function
Adhesive proteins	Von Willebrand factor, fibrinogen, fibronectin, vitronectin, lamminin-8	Cell interaction, hemostasis, composition of extracellular matrix
Coagulation factor and associated proteins	Factor V/Va, multimerin, protein S, high-molecular weight kininogen, antithrombin III, tissue factor pathway inhibitor	Thrombin production and regulation
Fibrinolytic factors and associated proteins	Plasminogen, $\alpha$ -2 antiplasmin, histidine-rich glycoprotein, $\alpha$ -2 macroglobulin	Plasmin production and vascular remodeling
Proteases and antiproteases	Tissue inhibitors of metalloproteases 1-4 (TIMP 1-4), metalloproteases 1, 2, 4, 9, C1 inhibitor, $\alpha$ -1 antitrypsin	Angiogenesis, vascular modeling, coagulation regulation
Growth factors	PDGF, TGF- $\beta$ 1 and 2, EGF, IGF-1, VEGF, bFGF, HGF, BMP-2, 4, 6, CTGF	Chemotaxis, cell proliferation and differentiation, angiogenesis
Chemokines, cytokines, and others	IL8, FasL, endostatins, osteonectin, bone sialoprotein	Regulation of angiogenesis, vascular modeling, cell interactions, bone formation
Antimicrobial proteins	Thrombocidins	Bactericidal and fungicidal properties
Membrane glycoproteins	Most of the components of the plasma membrane	Platelet aggregation and adhesion, protein endocytosis, inflammation, thrombin generation, platelet-leukocyte interactions
Others	Chondroitin 4 sulfate, albumin, immunoglobulins, semaphoring	Promote angiogenesis, cartilage regeneration, fibrin production, and platelet adhesion

### Principaux composants du PRP et leur fonction biologique (24)

Enfin, la teneur en leucocytes du PRP peut varier, mais il n'existe pas de données suffisantes pour démontrer sa fonction - différences entre le PRP pauvre en leucocytes et riches en leucocytes, bien que certains effets antibactériens locaux puissent être supposés dans le premier cas. La présence de leucocytes dans le PRP est une question de débat. Selon certains auteurs, les leucocytes doivent être éliminés de la préparation pour prévenir les processus inflammatoires (31). Cependant, la plupart des PRP utilisés contient des leucocytes, (32) et il n'y a pas de bonnes raisons scientifiques de les jeter (33).

# CLASSIFICATION

Il y a théoriquement quatre sous-groupes de plasma: PPP pur, leucocytes et PRP (L-PRP), matrice de fibrine enrichie en plaques (PRFM) et matrice de fibrine à base de leucocytes et de plaques. La majorité des études ont été menées avec du PRP pur et du L-PRP.

Nous reprenons ci-dessous la classification proposée par Ehrenfest et al. (34) des concentrés de plaquettes en quatre catégories en fonction de leur teneur en leucocytes et fibrine, aussi nous avons jugé nécessaire de faire un aperçu sur les différentes préparations de ces « dits » PRP soit manuellement soit à l'aide d'automates, un tableau récapitulatif de ces différentes préparations automatisées pour mettre en lumière les différences entre ces différents produits.

## 1. P-PRP (Pur Plasma riche en plaquettes) :

Les concentrés purs de plaquettes à usage topique ont d'abord été développés comme une application supplémentaire des unités classiques de plaquettes de transfusion et ont d'abord été signalés pour la chirurgie maxillo-faciale. (35)

L'un des premiers protocoles de concentrés plaquettaires (PRGF, qui représente le plasma riche en facteurs de croissance (17) ou une préparation riche en facteurs de croissance (31) a été décrit en 1999 par Anitua et a été commercialisé par BTI (BioTechnology Institute, Vitoria, Espagne).

Le concentré P-PRP se compose d'une fraction indéterminée d'un manteau buffy, contenant un grand nombre de plaquettes, mais la plupart des leucocytes ne sont pas collectés. Après la première séparation par centrifugation lente, seule la couche superficielle de couche buffy est pipetée et préparée pour la prochaine centrifugation plus rapide et plus longue. après quoi la polymérisation de la fibrine est induite par une solution de chlorure de calcium à 10%. Après 15 à 20 minutes, un gel PRGF instable est formé et devra être utilisé immédiatement.

La méthode PRGF d'Anitua est un protocole manuel peu coûteux pour la préparation de PRP pauvres en leucocytes. Cependant, le manque d'ergonomie et de reproductibilité de la procédure est problématique. D'autres protocoles similaires peuvent maintenant être trouvés dans la littérature, par exemple le Nahita PRP (38)

Quand aux protocoles automatisés, il s'agit de la soi-disant plasmaphérèse avec séparateur cellulaire où le patient reste soit connecté à la machine et le filtrage se continue jusqu'à la quantité désirée (jusqu'à 300 cc de PRP) et où les leucocytes et les globules rouges sont réinfusés au patient, ou à partir d'un sac de sang en présence d'un anticoagulant (40 cc à partir de 450 CC) (36).

Parmi ces automates on trouve le séparateur de cellules Electa (groupe Sorin, Italie) et la centrifugeuse Vivostat PRF (Vivolution, Danemark) ; cependant ces systèmes sont lourds et très coûteux pour la pratique quotidienne, et leur efficacité de collecte des plaquettes est plutôt faible et les plaquettes sont endommagées pendant le processus (37).

## 2. L-PRP (plasma riche en leucocytes et plaquettes)

Le L-PRP consiste en la plupart des plaquettes, avec des leucocytes et des RBC résiduels, suspendus dans un plasma riche en fibrine. Il diffère de P-PRP uniquement sur les moyens de la collection de couches buffy dans lesquelles PPP avec la couche buffy entière et la couche superficielle de 1-2 mm de globules rouges sont pipetés. E.g., Plateltex (Bratislava, Slovaquie) et RegenACR® kit (Regen Laboratory, Mollens, Suisse). Ces protocoles utilisent des agents gélifiants ou un gel séparateur dans le kit de centrifugation pour améliorer la collecte complète de la couche buffy.

Tous ces protocoles nécessitent des procédures manuelles substantielles, ce qui signifie que le processus de préparation prend beaucoup de temps et, en outre, ils ne conduisent qu'à de petits volumes de L-PRP. Dans la plupart des publications sur ces techniques, la composition des PRP finaux utilisés n'est souvent pas claire.

Les systèmes automatisés pour le L-PRP ont été développés sous la forme de PCCS (Platelet Concentrate Collection System) par 3I (Palm Beach Gardens, USA), SmartPReP par Harvest Corp (Plymouth, États-Unis) (38), le Magellan APS (Autologous Platelet Separator) de Medtronic (Minneapolis, États-Unis) (41) et GPS (Gravitational Platelet Separation System) par Bio-met Biologic (Varsovie, États-Unis) (42).

Les centrifugeuses utilisées ont été conçues pour prendre un dispositif personnalisé de collecte et de centrifugation, qui se compose de deux compartiments connectés qui permettent le transfert sans manipulation des couches PPP et Buffy.

Les principaux inconvénients de toutes ces techniques sont qu'ils nécessitent des centrifugeuses coûteuses et lourdes et des kits de collecte / préparation. Leur utilisation dans la pratique quotidienne reste rare et le PCCS n'est plus disponible.

### 3. P-PRF (fibrine riche en plaquettes)

Le terme PRF est utilisé de manière synonyme avec une matrice de fibrine riche en plaquettes (PRFM). La fibrine s'est révélée être un excellent réservoir provisoire fournissant une surface propice à la fixation cellulaire, à l'adhérence et à la migration pendant la phase initiale du processus de guérison.(43) En outre, la fibrine s'est révélée lier indirectement les cytokines créant un réservoir de facteur de croissance Qui, à son tour, prolonge l'activité biologique de ces facteurs.(44) Par conséquent, la capacité d'augmenter la concentration des facteurs de croissance et la densité de fibrine dans un échafaudage de fibrine polymérisable grâce à la création d'une matrice de fibrine enrichie en plaquettes peut prolonger l'activité et la disponibilité du facteur de croissance par rapport à un caillot de sang entier naturel.(46)



Aspect macroscopique du PRFM (45)

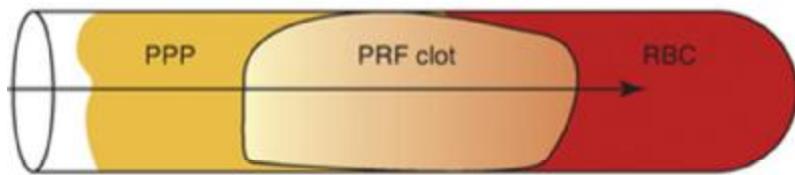
Dans cette catégorie, il n'existe qu'une seule méthode. Le kit Fibrinet PRFM de Cascade Medical (New Jersey, USA) contient deux tubes, un pour la collecte de sang et un autre pour la coagulation PRFM, ainsi qu'un dispositif de transfert.

Ce protocole est similaire à d'autres protocoles L-PRP typiques, comme la méthode Curasan. La principale différence est que seules des quantités très faibles de leucocytes sont collectées en raison du gel séparateur spécifique utilisé dans la

méthode. L'activation des plaquettes et la polymérisation de la fibrine sont déclenchées en utilisant uniquement du chlorure de calcium, la même méthode que dans le protocole PRGF d'Anitua. Cependant, la matrice de fibrine dans le PRFM de Fibrinet est plus dense et plus stable que celle des PRP, probablement en raison de la coagulation dynamique lors de la deuxième étape de centrifugation, ce qui est plus efficace qu'une polymérisation de PRP statique. Le traitement simultané de gros nombres d'échantillons avec la méthode Fibrinet reste difficile et coûte cher dans la pratique quotidienne.

#### 4. L-PRF (fibrine riche en leucocytes et plaquettes) : PRF de CHOUKROUN :

Le protocole PRF de Choukroun est une technique simple et gratuite développée en France. (47) Il peut être considéré comme un concentré de plaquettes de deuxième génération car le concentré naturel est produit sans anticoagulants ou agents gélifiants. Le sang veineux est recueilli dans des tubes de verre sec et centrifugé à basse vitesse (protocole de process, Nice, France) (48). En l'absence d'anticoagulants, l'activation des plaquettes et la polymérisation de la fibrine sont déclenchées immédiatement. Par conséquent, après la centrifugation, on forme trois couches: la couche de base de RBC, la couche supérieure de plasma acellulaire et un caillot de PRF au milieu (Figure). Le caillot PRF forme une forte matrice de fibrine avec une architecture tridimensionnelle complexe, dans laquelle la plupart des plaquettes et des leucocytes du sang récolté sont concentrés (49, 50). Lorsqu'il est pressé entre deux gazes, le caillot PRF devient une membrane forte et certaines applications de ce biomatériau autologue ont été décrites en chirurgie orale (51), maxillofaciales (52), ORL (53) et en chirurgie plastique (54)



### PRF de Choukroun (34)

Contrairement aux PRP, la PRF de Choukroun ne se dissout pas rapidement après l'application; Au lieu de cela, la matrice de fibrine forte est lentement remodelée d'une manière similaire à celle d'un caillot de sang naturel. Les plaquettes et les leucocytes sont recueillis avec une efficacité élevée dans cette méthode et les leucocytes sont préservés tout au long de la vie. Cependant, les plaquettes sont activées pendant le processus, ce qui conduit à une intégration substantielle des facteurs de croissance des plaques et des leucocytes dans la matrice de la fibrine.

L'avantage de cette méthode est son faible coût et la grande facilité de la procédure, qui permet la production de nombreux concentrés rapidement et par des moyens naturels.

Caractéristiques et classification des différents types de PRP et des différents automates disponibles sur le marché (25)

PC class	Method (and relevant Refs)	Main characteristics										
		A: Process				B: Content				C: Fibrin		
		A1: Centrifuge type	A2: Duration	A3: Cost	A4: Ergonomy	B1: Volume	B2: Platelet collection	B3: Leucocyte collection	B4: Preservation	C1: Density	C2: Polymerization	
P-PRP	AP	Cell separator PRP [8]	Heavy	Very long	Expensive	--	Small	Excellent	No leucocytes	Damaged	Low	Weak
		Vivostat PRF [9]	Heavy	Long	Expensive	+	Small	Low	No leucocytes	Damaged	Low	Weak
	MP	Anitua's PRGF [10-14] Nahita PRP [15]	Heavy but potentially light	Long	Inexpensive	-	Variable	Low	No leucocytes	Unknown	Low	Weak
L-PRP	AP	PCCS PRP [9,14] SmartPRoP PRP [9,16,18] Magellan PRP [19] GPS PRP [20]	Heavy	Long	Expensive	+	Variable	Good	Good	Unknown	Low	Weak
		MP	Friadent PRP [16] Curasan PRP [8] Regon PRP Plateltex PRP [17] Ace PRP [15]	Heavy but potentially light	Long	Expensive	-	Variable	Good	Good	Unknown	Low
P-PRF	MP	Fibrinet PRFM [9]	Heavy but potentially light	Long	Expensive	+	Large	Good	No leucocytes	Healthy, activated	High	Strong
L-PRF	MP	Choukroun's PRF [21-30]	Light	Quick	Very inexpensive	++	Large	Excellent	Good	Healthy, activated	High	Strong

Abbreviations: AP, automated protocols; MP, manual protocols, PC, platelet concentrate.

En effet, de nouveaux dispositifs commerciaux de différentes normes sont maintenant disponibles pour la préparation du PRP et sont approuvés par la FDA, mais leur application est source de confusion car chaque technique conduit à un produit différent avec une biologie potentiellement différente et une efficacité relative inconnue. Différents essais in vitro ont été développés pour établir la teneur cellulaire et moléculaire des différents systèmes commerciaux. Le tableau suivant met en lumière les caractéristiques de différents dispositifs commercialisés.

Différents systèmes de préparation et leurs caractéristiques (54)

Brand	Company	Cost	Platelet Concentration	Activator	Centrifuge steps/time	Leukocytes	Blood Volume Needed, mL	Volume of PRP, mL
Arthrex ACP® Double Syringe System Autologous conditioned platelets	Arthrex, Inc., Naples, FL	\$150	2–3x	No if used within 30 min	Single, 5 min	No	9	3
Biomet GPS® III Gravitational Platelet Separation	Biomet Manufacturing Corp., Warsaw, IN	\$350–900	3–8x	Autologous thrombin with calcium chloride	Single, 15 min	Yes	27–110	3–12
Cascade® Platelet-Rich Plasma Therapy (also comes as Platelet Rich Fibrin Matrix—PRFM)	Musculoskeletal Transplant Foundation, Edison, NJ		1–1.5x	Calcium chloride	Single for PRP, 6 min Double for PRFM, 6 + 15 min	No	9–18	4–9
SmartPreP®2 APC™ autologous platelet concentrate	Harvest Technologies, Plymouth, MA		4–6x	Bovine thrombin or calcium chloride	Double, 14 min	Yes	20–120	3–20
PRGF	Biotechnology Institute, Vitoria, Spain		2–3x	Calcium chloride	Single, 8 min	No	9–72	4–32
Magellan® Autologous Platelet Separator System	Arteriocyte, Cleveland, OH with Medtronic, Minneapolis, MN		3–7x	Calcium chloride	Double, 4–6 min	Yes	30–60	6

Bien qu'ils économisent le temps, ces kits adaptés peuvent être assez coûteux par rapport au processus manuel. En outre, les intérêts commerciaux ont tendance à obscurcir les véritables avantages cliniques de divers concentrés de plaquettes. La reproductibilité facile du produit n'est pas compatible avec les appareils / kits. Cependant, un clinicien prudent doit assurer la viabilité, la concentration et l'activation des plaquettes obtenues par l'appareil utilisé.

Concentration plaquettaire (PRP / concentration de base) avec différents systèmes de préparation (54)

Procedure	Required Whole Blood (ml)	Amount of PRP (ml)	Platelet Count in Whole Blood ( $\times 10^9/L$ )	Platelet Count in PRP ( $\times 10^9/L$ )	Concentration Factor	Platelet Capture Efficiency %
Manual procedure	9	1	192	1166	6.1	67.48
Manual procedure	5	1.9	263	1196	4.5	172.81
Arthrex	10	3	142.7	378.3	2.7	79.53
	10	3	183	361	2.0	59.18
Gravitational	27	3	142.7	873.8	6.1	68.04
Platelet	53	6	219	569	2.6	29.41
System III.	27	3	183	701	3.8	42.56
Biomet	55	6	273.8	566.2	2.1	22.56
	55	6	197	1603	8.1	88.77
Platelet	54	7	210	910	4.3	56.17
concentrate	50	8.5	296	1353	4.6	77.71
collection						
system.						
Biomet3i						
RegenPRP-Kit.	8	5	263	430	1.6	102.19
RegenLAB						
Fibrinet. Cascade	7	1.2	263	1358	5.2	88.52
Medical	9	4.3	296	399	1.3	64.40
Enterprises	18	7.5	273.8	443.8	1.6	67.54
Plateltex	6	2	263	1160	4.4	147.02
	16	9.24	246.05	338.7	1.4	79.50
Harvest	50	10	296	1127	3.8	76.15
Vivostat	120	5	281	1138	4.0	16.87
Magellan	26	6	273.8	780.2	2.8	65.76

# MATERIELS

# ET METHODES

Nous avons mené une recherche systématique des bases de données PubMed et Cochrane Library et a inclus les publications entre Janvier 2010 et 2017.

À cette fin, une formule de recherche a été utilisée. Tous les articles contenant les mots "PRP" ou "plasma riche en plaquettes" combinés avec les mots "chirurgie plastique" ou "dermatologie" ou "cicatrisation" ou "ulcère" ou "plaie" ou "brûlure" ou "greffe" ont été identifiés.

Nous avons inclus :

- § des essais contrôlés randomisés (ECR) qui évaluent l'efficacité et la sécurité du PRP autologue par rapport au placebo, un traitement standard ou des traitements alternatifs sur la cicatrisation des plaies chirurgicales, des brûlures et des ulcères chroniques de diverses étiologies.
- § Le PRP autologue peut être obtenu par n'importe quelle technique ou méthode qui libère les facteurs de croissance des plaquettes. Le PRP autologue peut être appliqué localement en tant que gel, ou en solution, et pendant toute la durée.
- § Les essais menés entre 2008 et 2017 concernant des études avec un niveau de preuves élevé à moyen.
- § Seuls les articles en français en anglais ou en espagnol ont été inclus.

Les examens, les études in vitro et les essais sur model animal ont été consultés mais exclus.

Les publications liées aux indications du PRP dans des domaines autres que la chirurgie plastique tel qu'en orthopédie, en odontologie et en chirurgie dentaire ont été exclues.

Les publications sur les indications du PRP concernant l'alopecie, le lipofiling, les greffes osseuses et le rajeunissement facial ont été exclues.

Nous avons aussi consulté plusieurs revues et méta-analyses antérieures

Intérêt du PRP dans la cicatrisation des plaies : Revue systématique de la littérature  
concernant le sujet.

À la fin de cette sélection, les références de chaque document ont été analysées pour identifier d'autres articles qui pourraient être pris en considération pour la présente revue.

# RESULTATS

L'efficacité du PRP pour promouvoir la cicatrisation a été étudiée dans 23 documents jugés pertinents pour mener cette revue de littérature.

Ces articles concernent l'effet du PRP autologue sur la cicatrisation des plaies aiguës dont deux 2 traumatiques, et 12 chirurgicales (chirurgie vasculaire, orthopédique et 3 impliquent le sinus pilonidal), les brûlures ont été traitées dans 4 études, tandis que la cicatrisation des plaies chroniques de diverses étiologies et des ulcères de pression a concerné 7 essais cliniques.

Le nombre total des patients inclus dans cette revue est de 3103.

Toutes les études examinées ont rapporté l'utilisation de PRP autologue. En ce qui concerne le nombre de centrifuges effectuées, aucune tendance uniforme n'a pu être identifiée. Aussi des différences dans le mode d'application ont été trouvées, dans certaines études le PRP a été utilisé comme gel ou membrane de fibrine d'autres ont préconisé des injections intralésionnelles.

## 1. Plaies aiguës :

Dans 14 articles l'évaluation de l'efficacité du PRP a concerné les plaies aiguës, 2 études sur le bénéfice du PRP dans la cicatrisation des plaies traumatiques du membre inférieur, et 12 plaies chirurgicales :

- une étude sur la cicatrisation de la main lors de la chirurgie (open palm) de la maladie de Dupuytren,
- une étude sur l'effet du PRP en chirurgie de l'ongle incarné
- 4 études sur l'apport du PRP sur la cicatrisation et l'infection du site opératoire en chirurgies vasculaires et 1 en chirurgie orthopédique.
- 3 publications ont étudié l'intérêt du PRP dans le traitement du sinus pilonidal.
- Pour ce qui est de l'apport du PRP dans le traitement des brûlures et des greffes de peau, 5 essais cliniques ont été trouvés.

a. Les plaies aiguës traumatiques :

Dans un essai incluant 59 patients atteints de plaies aiguës (fractures ouvertes, fractures fermées avec nécrose cutanée et brûlures par frottement) ont été randomisés en deux groupes, les fractures ouvertes type IIIb ou IIIc de Gustillo n'ont pas été incluses dans cette étude, car ces fractures nécessitent une couverture immédiate avec un lambeau. (55)

Le groupe A (32 patients) a été traité avec des pansements conventionnels (lavage topique et tulle vaseliné tous les 2 jours) et le groupe B (27 patients) a bénéficié d'une application locale de PRP gel, en effet après débridement chirurgical le PRP a été appliqué immédiatement ou 48 – 72h pour des fractures ouvertes ayant bénéficié d'une fixation externe ; une application hebdomadaire de PRP sur le lit de la plaie. Les critères cliniques étaient le taux de guérison et / ou le temps requis pour assurer une régénération tissulaire adéquate permettant une couverture simple (des greffes de peau en filet ont été utilisées dans toutes les procédures de couverture).

La durée moyenne de suivi était de 6 mois (de 2,5 à 21 mois), Le taux de taux de cicatrisation des plaies était significativement plus rapide dans le groupe B à la semaine 1, 2 et 3 ( $p = 0,003$ ,  $p < 0,001$  et  $p < 0,001$ , respectivement). Le temps moyen nécessaire à une régénération tissulaire adéquate afin de réaliser une couverture cutanée dans le groupe B était de 21,26 jours, S.D. = 1,35 vs 40,6 jours dans le groupe A, S.D. = 5,27 ( $p < 0,001$ ).

Cette étude a montré que le traitement par gel PRP peut être une aide précieuse et efficace dans la gestion des plaies traumatiques aiguës.

Le temps nécessaire de granulation adéquate avant couverture cutanée

	Group B	Group A	p
Mean (days $\pm$ S.D.)	21.26 $\pm$ 1.35	40.6 $\pm$ 5.27	<0.001

p-Values below 0.05 were considered significant.

Cervelli et al (56) a mené une étude prospective sur 30 patients présentant de pertes de substances post traumatique de la jambe avec exposition osseuse, après débridement chirurgical, les patients ont été randomisés en deux groupes d'effectifs égaux.

Le premier groupe PRP - HA (9 femmes et 6 hommes, âgés de 52 ans [SD, 20] ans), ont été traités avec du PRP en association avec un pansement à base de HA. (figure 1)

Un groupe de contrôle, 15 patients (groupe HA, âgé de 54 ans [SD, 21] ans), a été traité avec seulement un pansement à l'acide Hyaluronique (HA). Le suivi postopératoire était de 1, 2 et 3 semaines et de 1,2,3,6 et 12 mois, ce suivi concernait l'évolution de la taille des plaies et le degré de ré-épithélialisation.

Au début de cette étude, la taille des plaies était similaire dans les 2 groupes (groupe PRP + HA: 11 [SD, 7] cm<sup>2</sup>; groupe HA: 9 [SD, 5] cm<sup>2</sup>; P = 0,402). Après un traitement unique, les auteurs ont observé un temps de ré-épithélialisation moyen de 8,1 semaines chez 73,3% des patients traités par PRP et HA contre 30% traités avec un pansement HA seulement.

La ré-épithélialisation a été complète pour tous les patients à 5,8 (SD, 1,3) semaines pour le groupe PRP + HA et en 10,8 (SD, 2,7) semaines pour le groupe HA (P <0,001). L'analyse de la covariance a mis en évidence que les effets du traitement sur le temps de ré-épithélialisation (F = 134,6, P <0,001) étaient encore plus élevés que les effets de la taille initiale de la plaie (F = 41,0, P <. 001), et leur interaction était également significative (F = 9,5, P = 0,005). En outre, le test de grade logique a confirmé l'efficacité du traitement PRP + HA (c<sup>2</sup> = 24,3, P <0,001)



Evolution de la perte de substance avec exposition osseuse après traitement combiné de PRP et Acide Hyaluronique

b. Les plaies chirurgicales:

Chignon-Sicard et al. (57) a examiné l'utilisation de L-PRF dans la guérison des plaies aiguës de la main ;

Les patients éligibles étaient été prévenu pour la chirurgie élective de McCash (open palm) pour la maladie de Dupuytren au département de chirurgie de la main et plastique de l'hôpital universitaire de Nice entre août 2007 et février 2010. 68 patients ont été inclus dans cette étude. Le groupe témoin a reçu les soins conventionnels (tulle vaseliné) tandis que les patients testés avaient une fibrine à base de leucocytes et de plaquettes (L-PRF) appliquée. Les critères d'évaluation étaient le délai de guérison, la douleur, le saignement et l'exsudat de la plaie. Le procès a été mené comme un essai en simple aveugle.

L'analyse a montré un délai de guérison médian de 24 jours (intervalle interquartile, 18 à 28 jours) pour le groupe fibrine et 29 jours (intervalle interquartile, 26 à 35 jours) pour le groupe Vaselitulle (p 0.014, test log-rank). L'évaluation de la douleur postopératoire, les saignements et les exsudats ont toujours été inférieurs pour le groupe de la fibrine, mais pas significativement.

Ces auteurs ont conclu que l'application de la fibrine sur les plaies postopératoires montre une amélioration médiane de 5 jours par rapport au traitement standard.

Pour analyser l'intérêt du gel plaquettaire autologue dans le traitement chirurgical des ongles incarnés, Córdoba-Fernández et al. (58) a réalisé un essai clinique contrôlé randomisé en simple aveugle.

35 volontaires sains (70 pieds) ont subi un traitement chirurgical pour des ongles incarnés.

Le temps de récupération (jours), la douleur postopératoire (échelle analogique) et l'inflammation (circonférence numérique au niveau du pli proximal de

l'orteil) à 48 heures postopératoires étaient les résultats d'évaluation.

Le groupe témoin a reçu des soins de traitement standard avec administration d'une pommade nitro-furazone hydrosoluble, Furacin (Seid SA, Barcelone, Espagne) et le groupe expérimental a reçu un traitement APG. La guérison jugée comme la fermeture spontanée et complète de la plaie par des évaluations cliniques et des photographies numériques sur un mois. Les deux traitements ont été répétés après 48 heures et, à partir du cinquième jour, le traitement administré à la fois aux groupes témoins et expérimental a consisté à appliquer une solution antiseptique de Bétadine.

Le temps de récupération et la douleur postopératoire étaient moins élevés dans le groupe expérimental, bien que les différences de moyens n'étaient pas statistiquement significatives.

	Postoperative day	Control (n = 35)	APG (n = 35)	P value
Pain	1	5.0 ± 2.24	4.2 ± 2.22	
	2	3.4 ± 2.22	3.0 ± 1.79	<.005*
	3	2.8 ± 2.16	2.1 ± 1.55	<.001†

#### Evolution de la douleur entre le premier et le 3<sup>ème</sup> jour

Days	Control (n = 35)	APG (n = 35)	P value*
Mean ± Standard deviation	12.3 ± 1.99	11.79 ± 2.07	.864
Median (minimum, maximum)	12 (8,16)	12 (7,14)	

#### Temps de récupération post-opératoire des deux groupes

Ces résultats suggèrent que l'application locale en gel du PRP dans les plaies chirurgicales des ongles incarnés peut provoquer une légère amélioration de la cicatrisation cutanée, mais sans réduction statistiquement significative des temps de récupération ou de la douleur postopératoire.

Khalafi et al. (59) dans une analyse rétrospective contrôlée a inclus 1128 patients ayant bénéficié d'une chirurgie de pontage aorto-coronaire (CABG) ont été

inclus dans l'analyse. Le PRP a été appliqué chez 571 patients et 557 patients ont servi de témoins (aucune application PRP). Quarante co-variables ont été inclus dans l'analyse finale pour une meilleure analyse et moins de biais. L'analyse de l'infection du site de prélèvement et les volumes de drainage a été réalisée chez le sous-ensemble des patients ayant eu prélèvement de veine saphène (n PRP = 560, n control = 456).

Des méthodes chirurgicales ouvertes ont été utilisées sur toutes les sternotomies médianes, avec une technique standard de fermeture sternale. Une approche endoscopique a été utilisée pour les prélèvements de veines saphènes.

Le PRP a été pulvérisé sur les bords sternaux exposés et le tissu sous-cutané de la plaie thoracique, avec PPP appliqué à chaque couche de tissu pendant la fermeture. Sur le site de la jambe, le PRP a été appliqué aussi sur le site de prélèvement saphène.

Le groupe PRP a eu une incidence d'infection sternale (0,18%) comparativement à 11 cas (1,98%) dans le groupe témoin. Il y avait 3 cas (0,53%) de drainage notable du sternum dans le groupe PRP comparativement à 30 cas (5,39%) dans le groupe témoin. Pour le site de prélèvement des veines, le groupe PRP n'a pas eu d'infection signalée et 61 (10,89%) d'un drainage excessif par rapport à 3 (0,66%) des infections du site chirurgical et 212 (48,4%) des cas de drainage excessif des jambes dans le groupe témoin.

Les auteurs ont conclu que l'application du PRP réduisait de 93% le risque d'infection de la plaie thoracique de 96% et le drainage de la plaie de 88% (tableau 3). Il n'y avait pas de différence significative pour l'infection des jambes entre les groupes car il n'y avait aucune infection des jambes (zéro) dans le groupe PRP.

Variable	Adjusted parameter estimates (95% CI)	p-value
Chest infection (yes) <sup>a</sup>	0.0743 (0.0032–1.7535)	<0.05
Chest drainage (yes) <sup>a</sup>	0.0424 (0.0085–0.2104)	<0.001
Leg infection (yes) <sup>a, b</sup>	ne	ne
Leg drainage (yes) <sup>a, b</sup>	0.1196 (0.0714–0.2004)	<0.001

Adjusted parameter estimates (exponentiated odds ratios) and the respective 95% CI intervals are shown as well as the adjusted p-values ( $\alpha = 0.05$ ). ne: non-estimable due to sparsity.

### Taux d'infection des sternotomies et des sites de prélèvement de la veine saphène du groupe PRP et contrôle

Saratzis et al. (60) dans un essai contrôlé et aveuglé, ont étudié l'utilisation du PRP dans la réduction des complications inguinales des abords chirurgicaux lors des réparations endovasculaires (EVAR) des anévrismes de l'aorte abdominale (AAA).

Cet essai a inclus 100 patients admis pour chirurgie aortique, le premier groupe incluant 50 consécutif patients ont bénéficié lors de la fermeture d'injections de PRP produit par un séparateur Magellan et non activé. Les résultats ont été comparés à un groupe témoin de 50 patients qui ont subi la même intervention au cours de la même période. Les auteurs ont évalué la durée du séjour hospitalier et les complications liées à la plaie chirurgicale type infection, hématome, lymphorées chez les deux groupes avec les mêmes comorbidités et condition de cicatrisation.

L'hospitalisation postopératoire était significativement plus faible dans le groupe PRP. Le taux global de complications liées à la plaie chirurgicale était également significativement plus faible dans le groupe PRP.

Les auteurs ont conclu que l'application du PRP non activé semble prévenir les complications des plaies chirurgicales ( $p = 0,026$ ) et raccourcir la durée du séjour hospitalier (moyen,  $4,48 \pm 0,48$  contre  $6,14 \pm 0,39$  jours).

	Control Group	Platelet Plasma Group
<b>Postoperative complications related to wound healing expressed in no. of patients)</b>	<b>Number of Patients</b>	<b>Number of Patients</b>
Wound hematoma requiring surgical repair	1	0
Superficial wound infection (treated with antibiotics)	3	1
Lymphorrhoea	1	0
Deep wound hematoma + lymphorrhoea + fever	1	0
Wound inflammation + lymphorrhoea	0	1
Superficial inflammation of the access site + fever	3	0
Total	9	2

Un autre essai (61) a étudié 140 patients subissant un pontage coronarien ont été randomisés dans deux groupes de 70 patients. Les deux groupes ont eu une fermeture et une cicatrisation standard de la plaie chirurgicale, à l'exception de l'application topique d'un plasma riche en plaquettes comme traitement adjuvant dans le groupe de traitement actif.

Le taux d'infection du site opératoire de prélèvement de la veine saphène était similaire entre les deux groupes ( $p = 0,80$ ), de même que le résultat cosmétique global ( $p = 0,34$ ), mais le score supérieur était borderline et plus fréquent dans le groupe de traitement ( $p = 0,050$ ).

K Lawlor et al (62) ont fait le même constat concernant l'intérêt du PRP dans la prévention des infections du site opératoire dans un autre essai prospectif, randomisé et contrôlé qui a comparé le taux de complications post-opératoires de l'incision cutanée inguinale lors de la chirurgie de revascularisation ou des réparations endovasculaires d'anévrisme de l'aorte entre l'application topique de PRP par rapport à la technique de fermeture standard. Et qui a inclus 51 patients avec 81 incisions, randomisé en deux groupes.

Une autre étude n'a pas montré de bénéfice de l'application du PRP/PPP en intraopératoire sur l'incidence des infections du site opératoire en chirurgie du pied et de la cheville, dans cet un essai prospectif randomisé contrôlé, 500 patients suivis pendant 60 jours, ont été randomisés au groupe de traitement recevant le PRP intraopératoire (appliqué au champ opératoire) et le plasma pauvre en plaquettes à la fermeture (PPP, sur la peau suturée) ou le groupe témoin (pas de PRP / PPP). (63)

c. Le sinus pilonidal :

Pour évaluer le potentiel de gel de plasma enrichi en plaquettes dans l'accélération de la durée de guérison des plaies chez les patients ayant subi une chirurgie du sinus pilonidal: un essai clinique parallèle contrôlé randomisé a inclus 110 patients qui ont été répartis au hasard dans deux groupes parallèles de même taille. Après la chirurgie, les témoins ont été traités par un pansement conventionnel tandis que le groupe de cas a été traité avec du gel PRP dans une plate-forme de pansement classique. Les patients ont ensuite été évalués pendant la durée de la consommation d'antibiotiques, des douleurs expérimentées et le temps de retour aux activités de routine. En outre, les deux groupes ont été évalués pour l'angiogenèse (en détectant les cellules CD34 + en utilisant un dosage immunohistochimique) et la sédimentation au collagène (coloration au trichrome de Masson) en utilisant une biopsie de plaie en voie de cicatrisation. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant SPSS 20 et p-valeurs de moins de 0,05 considérées statistiquement significatives.

Selon les résultats, les patients traités par PRP gel ont subi un processus de guérison significativement plus rapide ( $8,69 \pm 1,18$  dans les témoins et  $4,78 \pm 0,87$  semaines dans les PRP gel traités avec la valeur  $P = 0,03$ ) et sont retournés à leurs activités de routine ( $3,3 \pm 0,64$  pour le traitement PRP et  $6,5 \pm 1,03$  semaines pour les contrôles avec la valeur  $P = 0,00$ ) tout en présentant moins de douleur (valeur  $P$

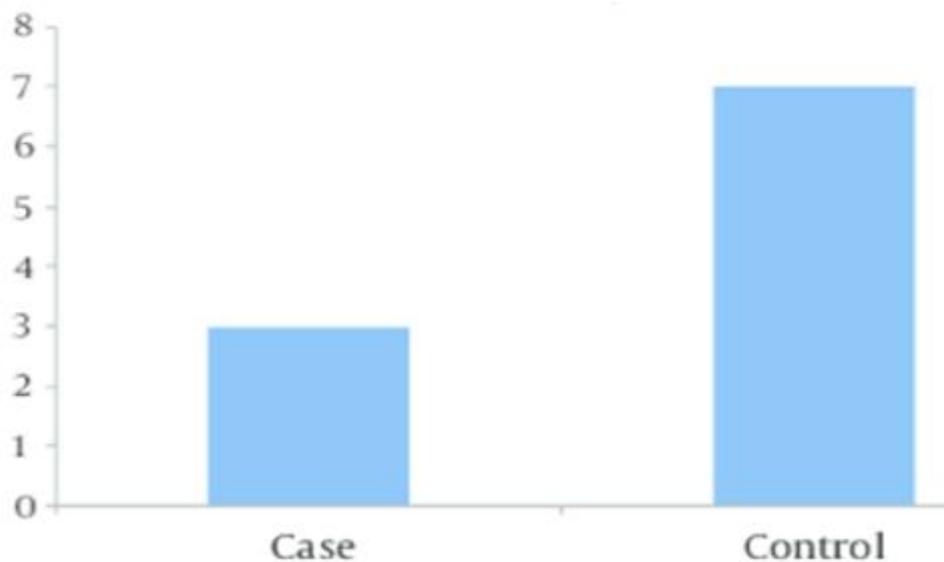
= 0,00) et une durée plus courte de consommation antibiotique (valeur P = 0,00).  
(64)

Les résultats immunohistochimique et la coloration au trichome de Masson ont montré une augmentation de l'angiogenèse et de la formation du collagène chez le groupe PRP.

	Pain duration					Duration of antibiotic consumption			
	1 W	2 W	3 W	4 W	5 W	3 D	6 D	1 W	2 W
<b>Treatment arms</b>	72.72% (N=40)	21.81% (N=12)	5.47% (N=3)	0	0	90.9% (N=50)	0	0	9.1% (N=5)
<b>Controls</b>	0	0	67.27% (N=37)	27.26% (N=15)	5.47% (N=3)	0	0	25.45% (N=14)	74.54% (N=41)

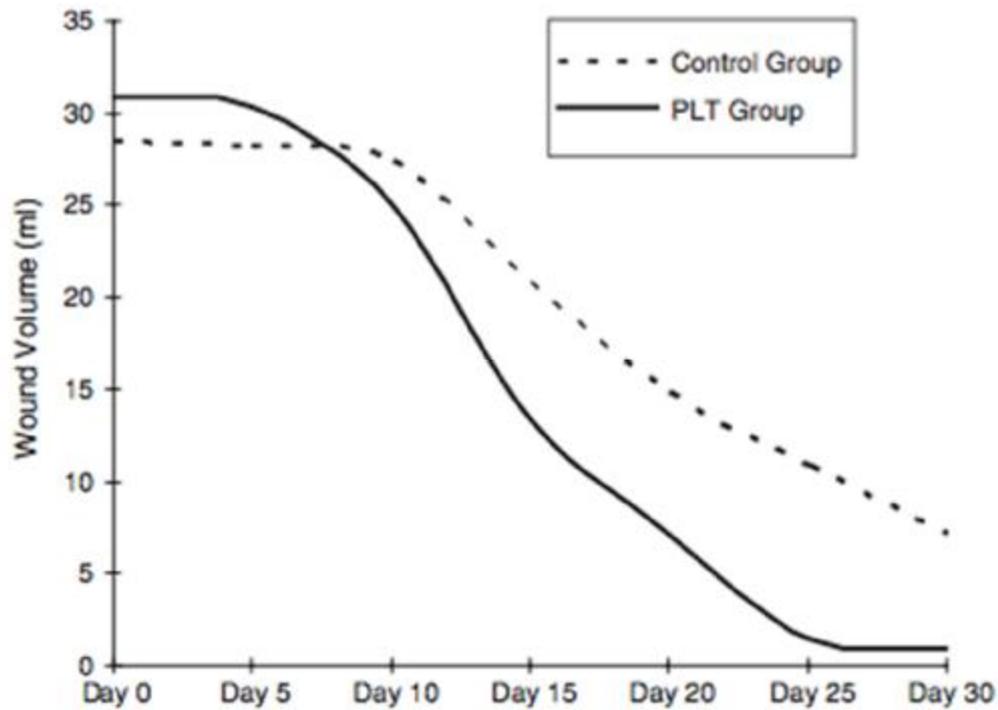
Comparaison de la durée de la douleur et la consommation des antibiotiques chez les deux groupes

Dans une autre étude (65) menée au Centre de recherche chirurgicale de Mashhad en Iran en 2011. Tous les patients référés pour abcès pilonidal aigu ont été inclus après excision chirurgicale, 74 patients ont été assignés au hasard à l'un des deux groupe (37 patients par groupe) un groupe de contrôle a bénéficié de soins conventionnels, tandis que le groupe de test a bénéficié d'une application de PRP sur toute la surface de la perte de substance. Le processus de récupération et la cicatrisation ont été surveillés pour les deux groupes et comparés les uns avec les autres (tous les deux jours pendant 10 jours, puis une fois par semaine jusqu'à une guérison complète). L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS19 avec des tests Chi-square, indépendant t et Mann-Whitney. Sur la base des résultats obtenus, il a été constaté que la douleur dans le groupe cas a été considérablement réduite (P <0,05) par rapport au groupe témoin.



Comparaison du degré de la douleur entre les deux groupes

Spyridakis et al. (66) ont évalué 52 patients atteints d'une maladie du sinus pilonidal qui ont subi une excision chirurgicale et une cicatrisation de seconde intention de la plaie chirurgicale (n = 22) ou une perfusion post-opératoire locale additionnelle de facteurs de croissance dérivés des plaquettes (n = 30). La durée de la guérison totale des plaies et le temps de retour aux activités normales ont été évalués. Les taux de cicatrisation des plaies étaient beaucoup plus élevés pour le groupe PRP. La cicatrisation complète de la plaie chirurgicale nécessitait 24 jours pour le groupe plaquettaire tandis que le temps respectif pour le groupe témoin était supérieur à 30 jours. Selon les chercheurs, l'étude fournit des preuves que l'utilisation de facteurs de croissance dérivés de plaquettes directement à la plaie chirurgicale augmente le processus de guérison, ce qui entraîne une récupération plus rapide des patients traités chirurgicalement pour la maladie des sinus pilonidal. Les limites de l'étude incluent le manque d'aveuglement ou de randomisation.



Evolution de la taille de la plaie au cours du suivi post-opératoire dans les deux groupes

d. Les brûlures :

Maghsoudi et al (67) ont mené un essai randomisé en double aveugle contrôlé sur 50 patients brûlés 2 et 3ème degré, l'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité du pansement au PRP dans le traitement des brûlures et de comparer ses résultats avec un pansement sulfadiazine argentique.

La partie latérale ou médiane de la brûlure a été choisie pour s'habiller avec sulfadiazine argentée ou du PRP.

45 des patients (90%) dans le groupe plaquettaire ont obtenu une guérison complète, ce qui représente une valeur significativement plus élevée que ceux obtenus pour le groupe sulfadiazine d'argent [19 patients (38%), ( $P < 0,0001$ )]. Les patients du groupe PRP ont également guéri plus rapidement que ceux du groupe sulfadiazine d'argent (9,5 - / + 4,6 jours contre 12,2 +/- 5,4 dans le groupe sulfadiazine d'argent ( $P < 0,0001$ )).

	Number of patients (wounds)	Minimum (days)	Maximum (days)	Mean (days)	S.T Deviation	P Value
Date of first epithelial tissue occur (platelet)	45	3	10	5.7	1.9	0.0001
Date of first epithelial tissue occur (silver sulfadiazine)	43	3	15	7.4	2.4	<0.0001
Date of epithelialization completed (platelet)	45	4	22	9.5	4.6	<0.0001
Date of epithelialization completed (silver sulfadiazine)	43	5	26	12.2	5.4	<0.0001
Date of granulation tissue completed (platelet)	5	5	16	9.8	4.3	<0.007
Date of granulation tissue completed (silver sulfadiazine)	7	7	18	11.7	3.9	<0.007

### Durée avant granulation et réépithélialisation chez le groupe Sulfadiazine et le groupe PRP

Une étude néerlandaise de 2016 contrôlée randomisée à double insu a étudié l'effet du PRP autologue sur la guérison des plaies dans des brûlures nécessitant une intervention chirurgicale avec une greffe de peau en maille (meshgraft SSG). Au total, 52 patients souffrant de diverses brûlures de 2 et 3ème degré, ayant bénéficié d'un débridement chirurgical avec une SSG ont été inclus après consentement éclairé. Les zones d'étude comparables A et B (intra-Patient) ont été nommées, randomisées et traitées soit avec SSG et PRP, soit avec un SSG seule.

Au jour 5 à 7 postopératoire, l'épithélialisation et le taux de prise de greffe ont été évalués. Trois, six et douze mois postopératoires, des mesures de suivi ont été effectuées sous forme de questionnaires POSAS, (DermoSpectroMeter et mesures Cutometer). Les zones de plaie traitées par PRP ont montré plus souvent une épithélialisation supérieure ou égale et prennent au jour 5-7 que les zones traitées standard. Aux 3, 6 et 12 mois postopératoires, les scores de POSAS chez les patients et les observateurs, les mesures DermoSpectro et Cutometer n'ont pas représenté une différence significative entre le PRP et les zones traitées standard. Les auteurs

n'ont pas conclu de bénéfice réel du PRP ni sur la prise des greffes ni sur la qualité des greffes. (68)

	PRP	Standard	p-value
Graft take ( <i>n</i> = 49; mean % [SD])	80.9 % (25.5)	78.9 % (25.1)	0.25
Epithelialization ( <i>n</i> = 49; mean % [SD])	69.4 % (29.3)	67.0 % (29.1)	0.14
VAT ( <i>n</i> = 27; mean [SD])	2.0 (2.0)	2.2 (2.2)	0.06
Itch ( <i>n</i> = 26; mean [SD])	1.4(1.5)	1.3 (1.3)	0.39

#### Degré de prise de greffe et de réépithélialisation a J5-7 en post opératoire

Une autre étude (69) a comparé l'effet de l'utilisation d'un concentré de plaquettes autologue en combinaison avec une greffe de peau semi-fine (STSG) sur les processus de cicatrisation suite à une intervention chirurgicale de brûlures profondes par rapport à l'application de STSG seul.

Les propriétés viscoélastiques sélectionnées de 38 cicatrices sur 23 patients au total ont été examinées à l'aide du Cutomètre MPA 580 dans des conditions contrôlées pour les résultats à long terme 1, 3, 6 et 12 mois après la chirurgie après brûlures profondes.

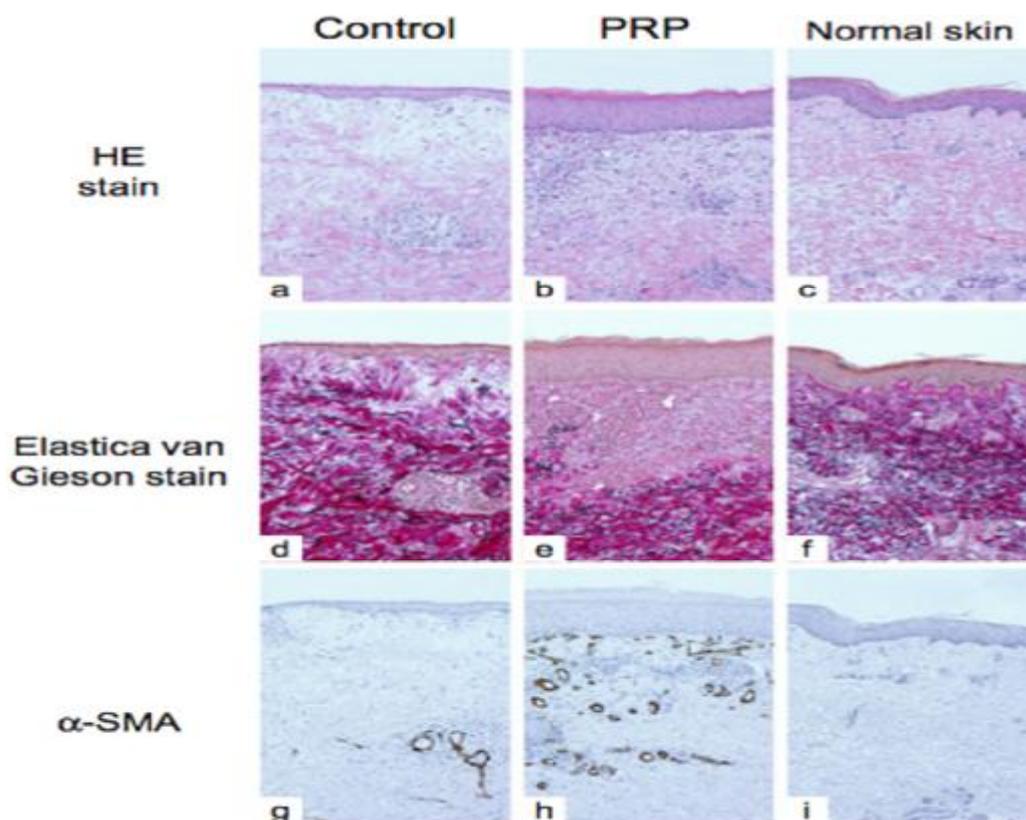
Les résultats de cette étude suggèrent que la combinaison STSG + PRP réduit le temps de récupération des propriétés viscoélastiques de la cicatrice par rapport à l'application d'une GPT seule. Ceci était statistiquement significatif pour les paramètres viscoélastiques des cicatrices.

Kakudo et al (70) a effectué une greffe de peau fine chez un homme de 67 ans pour une brûlure de troisième degré. Pour cette procédure, une greffe (profondeur: 0,5 mm, surface: 7 × 15 cm) a été prélevée au niveau de la face interne de la cuisse. Un essai à mi-côté a été effectué sur le site donneur.

Le jour 13 après la chirurgie, une biopsie de punch a été réalisée sur les côtés témoins, PRP et sur une peau normale adjacente et a comparé l'épaisseur

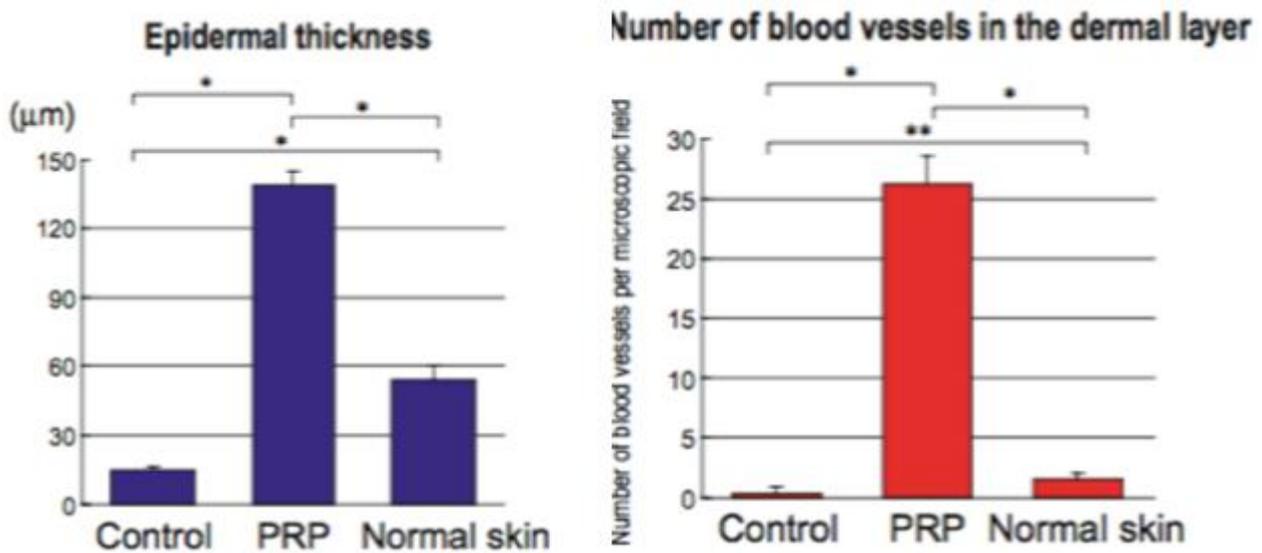
épidermique et le nombre de fibres de collagène et les vaisseaux nouvellement formés dans le derme.

Les auteurs ont constaté que l'épithélialisation avait progressé plus rapidement, la douleur pendant le changement de regard était diminuée et, au jour 13, les biopsies cutanées présentaient une épaisseur épidermique significativement plus grande et le nombre de Vaisseaux nouvellement formés dans le derme. Ils ont conclu que le P-PRP favorise l'épithélialisation et l'angiogenèse des sites donneurs de greffe de peau à épaisseur réduite



Biopsies du côté contrôle, du côté traité par PRP et du tissu cutané normal après la coloration de l'hématoxyline et de l'éosine (H & E) (a-c), la coloration élastique de Gieson (d-f) et l'actine du muscle lisse ( $\alpha$ -SMA) Immunisation (g-i). Sur la coloration H & E, l'épithélium était plus épais sur le côté traité par PRP que sur le côté contrôle. Sur l'immunocoloration  $\alpha$ -SMA, le nombre de vaisseaux nouvellement formés dans la couche dermique était plus important sur le côté traité par PRP que sur le côté

témoin.  $\times 4$



A gauche: Épaisseur épidermique du côté contrôle, côté traité par PRP et tissu normal dans des échantillons colorés au H & E.

A droite : nombre de vaisseaux sanguins dans la couche dermique dans des échantillons immunisés pour  $\alpha$ -SMA.

Etude (année, pays)	objectif	Suivi	Nombre de patients (conception des groupes)	PRP :		conclusion
				Préparation	Application	
<b>KAZAKOS (55) 2008- GRECE</b>	les plaies aiguës post traumatiques (6 mois) : temps de granulation adéquat en vue d'une reconstruction par greffe	2-21 mois (6 mois)	59 PRP (32) vs Pansement conventionnel (27)	§ PRP Fast system (Bioteck) § 1 centrifugation à 3200 rpm / 15 min § Activation par thrombine autologue	Topique hébdomadaire	Le PRP accélère la formation du tissu de granulation et la cicatrisation
<b>CERVELLI (56) 2010 ITALIE</b>	PDS traumatiques (avec PDS osseuse)	12 mois	30 PRP-HA vs HA	§ RegenPRP-Kit; Regen Lab, § 2 centrifugations 3000/ 15 min 3000/ 20 min § Activation par calcium	Application topique PRP + AH	Le PRP+ HA accélère la cicatrisation des plaies traumatiques avec une exposition osseuse
<b>CHIGNON- SICARD (57) FRANCE 2010</b>	Plaie chirurgicale de la maladie de Dupuytren (open palm)	60 jours	68 LPRF vs pansement tulle vaseliné	§ LPRF (membrane de fibrine) vs tulle vaseliné § Prélèvement sans anticoagulant § Centrifugation 3200 /12 min	Application unique en post opératoire de la membrane de fibrine L-PRF	L-PRF permet une cicatrisation plus rapide (5jours) diminue la douleur et les exsudats
<b>CORDOBA- FERNANDEZ (58) 2010 ESPAGNE</b>	Chirurgie de l'ongle incarné	1 mois	35 patients (70 pieds) PRP gel vs pommade nitro- furazone	§ PRGF equipment (PRGF System Biotechnology § Activation calcium	PRP gel topique Application en post opératoire, à J2, J5	PRP gel améliore la cicatrisation et diminue l'inflammation (circonférence digitale) mais sans effet sur le douleur

Intérêt du PRP dans la cicatrisation des plaies : Revue systématique de la littérature

<b>KHALAFI (59) USA 2008</b>	Chirurgie aorto-coronaire (sternotomie et prélèvement de la veine saphène par voie endoscopique)	3 mois	1128 571 (PRP) vs 557 (fermeture standard)	§ GPSTM II platelet concentrate system (Biomet Biologics) § Activation par thrombine bovine	PRP spray au niveau du site opératoire PPP après suture cutanée	PRP diminue l'incidence des infections du site opératoire Et le drainage thoracique et du site de prélèvement de la veine saphène
<b>ALMDAHL (61) 2010 NORVEGE</b>	Complications de paroi lors des prélèvements de la veine saphène par voie ouverte pour pontage aorto-coronaire Résultat cosmétique des cicatrices	6 semaines	140 PRP vs fermeture standard	§ (GPS)TM Biomet Biologics. § Activation par thrombine autologue	PRP spray au niveau du site opératoire avant fermeture	Pas de différence d'incidence d'infection du site opératoire Pas de différence sur l'échelle cosmétique
<b>SARATZIS (60) 2008 GRECE</b>	Complications inguinales des abords chirurgicaux des anévrysmes de l'aorte abdominale	3 ans	100 PRP/PPP vs solution saline	§ Magellan Autologous Platelet Separator (Medtronic) § PRP non activé	Injection sous cutanée du PRP avant fermeture	Diminution des complications post opératoires du site chirurgical (infection, sérome, lymphorée)
<b>LAWLOR (62) 2011 CANADA</b>	Complications inguinales des abords chirurgicaux des anévrysmes de l'aorte abdominale	2 mois	51 (81 incisions)	§ GPS Gravitational Platelet System (Biomet) § 3200 rpm / 15min § Activation par thrombine autologue et calcium	PRP spray sur le site opératoire PPP sous cutané	Pas de différence entre PRP/PPP et contrôle
<b>THOMAS (63) 2015 USA</b>	Complications infectieuses de la paroi après chirurgie de pied et de la cheville	60 jours	500	§ Harvest SmartPrep II platelet concentrate system (Harvest Technologies Corporation, Plymouth, MA) § Activation par thrombine et calcium	PRP spray sur le site opératoire PPP sur la plaie après fermeture	Pas de différence

Intérêt du PRP dans la cicatrisation des plaies : Revue systématique de la littérature

<b>MOHAMMADI (64) 2015 IRAN</b>	Sinus pilonidal	8 semaines	110	§RooyagenTM PRP-Gel kit (Arya Mabna Tashkhis Co, Iran) §2000rpm / 10 min §activation par du calcium	Injection sous cutanée du PRP Application topique de PRP gel Hebdomadaire	Accélération de la cicatrisation Accélération de l'angiogénèse et de la formation du collagène
<b>MEHRABI (65) 2013 IRAN</b>	Sinus pilonidal	2 semaines	74	§2000 rpm/8 min §4000RPM/15min §Congélation (-20)	Application 24-36h en post-opératoire	Diminution de la douleur chez le groupe PRP
<b>SPIRIDAKIS (66) 2008 GRECE</b>	Sinus pilonidal	1 mois	52 30 (PRP) vs 22 (pansement conventionnel)	§Gravitational Platelet Separation (GPS II) system §3200rpm/15min §Activation par thrombine autologue et calcium	Application topique sur la plaie a J4 et J12	Accélération de la cicatrisation et de la reprise des activités
<b>MASGHOUDI (67) 2011 IRAN</b>	Brulure de 2 et 3 <sup>ème</sup> : cicatrisation après débridement	16 semaines	50 Zones intra-patient traitées par PRP vs sulfadiazine argentique	§Non documentée	Application topique à chaque pansement	Accélération de la cicatrisation par rapport à la sulfadiazine argentée
<b>ROOS (68) 2016 PAYS BAS</b>	Brulure 2 et 3 <sup>ème</sup> degré : greffe de peau en maille avec PRP -épithélialisation -complications -qualité des cicatrices	12 mois	52 SSG+ PRP vs SSG Intra-patient	§GPS-III system, Biomet Biologics LLC, Warsaw, IN §Thromine autologue et calcium	Application du PRP gel avant la greffe	Pas de bénéfice du PRP sur la réépithélialisation, les complications et les qualités des cicatrices.

Intérêt du PRP dans la cicatrisation des plaies : Revue systématique de la littérature

<p><b>KLOSOVA (69) 2013 REPUBLIQUE TCHEQUE</b></p>	<p>Propriété visco-élastique des cicatrices après greffe de peau fine et PRP (cutomètre)</p>	<p>12 mois</p>	<p>23 patients (38 cicatrices)</p>	<p>§ Harvest Platelet System SmartPREP Concentrate § Thrombine autologue</p>	<p>Topique avant la greffe de peau</p>	<p>Amélioration des propriétés élastiques des greffes après 12 mois par rapport aux contrôles</p>
<p><b>KAKUDO (70) (2010) JAPAN</b></p>	<p>Cicatrisation du site donneur de greffe de peau fine. Etude histologique sur biopsie</p>	<p>13 jours</p>	<p>1 patient (essai à mi côté) PRP vs Pansement conventionnel</p>	<p>§ 2 Centrifugations § Activation</p>	<p>Topique en gel a chaque changement de pansement</p>	<p>Cicatrisation plus rapide du côté PRP Réduction de la douleur au lors des pansement Accélération de l'épithélialisation+ angiogénèse + formation collagène plus</p>

## 2. Ulcères chroniques :

Nous avons inclus 7 études contrôlées randomisées, qui traitent l'intérêt du PRP sur les plaies chroniques de diverses étiologies, 1 études sur les ulcères diabétiques, 2 étude sur les ulcères de diverses étiologies, 1 étude sur les ulcères veineux et 1 étude sur les ulcères de pression.

Dans un essai clinique de patients assignés au hasard au traitement topique avec PRP ou traitement conventionnel (soins locaux, débridement et pansement au tulle gras), un total de 15 ulcères ont été traités (64% d'ulcères veineux, 29% d'ulcères de pression et 7% d'autres ulcères). Après 8 semaines, la surface cicatrisée chez les patients traités par PRP était significativement plus grande (72,94% [22,25%]) que dans le groupe témoin (21,48% [33,56%]) ( $P < 0,05$ ). (71)

Saad Setta et al (72) a mené une étude incluant 24 patients atteints d'ulcères diabétiques chroniques. Ils ont été systématiquement randomisés en deux groupes: groupe PRP ( $n = 12$ ) et groupe PPP ( $n = 12$ ), la superficie des ulcère variait entre 2 et 7 cm<sup>2</sup>

Les patients (PRP et contrôles) ont bénéficié d'un changement de pansement à un intervalle de 3 - 4 jours jusqu'à guérison, l'étude a consisté en l'application d'une fibrine de PRP activée (thrombine bovine et calcium) avec un pansement vaseliné, tandis que le groupe témoin a bénéficié d'une application de PPP et pansement standard.

Les résultats ont montré que la guérison du groupe PRP était significativement plus rapide ( $P < 0 \cdot 005$ ). Le PRP améliore la guérison des ulcères chroniques du pied diabétique.

Healing duration (weeks)		<i>n</i>	Mean	Minimum	Maximum
	PRP	12	11.5	8	18
	PPP	9	17.1	14	20

Durée de cicatrisation des ulcères en semaines

Lil et al (73) a mené un essai contrôlé randomisé prospectif a été entrepris, avec 117 patients présentant des ulcères cutanés réfractaires diabétiques éprouvés participant à l'étude. Les patients qui ont donné des consentements éclairés ont été répartis au hasard dans un groupe de soins standard ( $n = 58$ ) ou des soins standard plus une application topique du groupe de traitement PRP ( $n = 59$ ). Le résultat de la guérison et les dépenses médicales et la durée de séjour chez les patients ont été comparés entre les deux groupes.

Le groupe traité par PRP a eu de meilleurs résultats de guérison que le groupe traité habituellement. Le groupe traité par PRP avait 84,750 (50/59) guérison complète et amélioration de 98,31%, plus élevé que le 68,97% (40/58) et 75,86%, respectivement, dans le groupe traité standard ( $P = 0,026$ ). La durée médiane pour la guérison chez les patients traités par PRP était de 36 jours, plus courte que les 45 jours chez les patients traités de manière standard ( $P = 0,012$ ). Les dépenses médicales totales et la durée du séjour dans les hôpitaux n'étaient pas significativement différentes entre les patients traités par PRP [yen 38223 (23070-57398); 57 (41-94) jours] et les patients traités normalement [yen 35070 (24436-53649); 58 (31,75-58,50) jours] ( $P = 0,455$  et  $0,301$  respectivement). Les dépenses consacrées à des articles tels que la médecine, le traitement artificiel, les matériaux, l'intervention, les procédures chirurgicales, les tests de laboratoire et d'autres

examens auxiliaires, l'hébergement, les repas, les soins infirmiers et le débridement et le changement de pansement étaient similaires entre les deux groupes ( $P > 0,05$ ).

Une autre étude récente (74) de 2016 contrôlée randomisée a été menée en Egypte, l'étude comprenait 56 patients des deux sexes de 18 à 80 ans, avec un pied de diabétique chronique, après débridement, les patients ont été divisés en 2 groupes égaux. Le premier groupe a été traité par un traitement de pommade antiseptique et le deuxième par un gel plaquettaire autologue. La thrombine et le chlorure de calcium ont été utilisés pour activer le PRP. Le gel de plaquettes formé a été appliqué sur la plaie deux fois par semaine.

Une augmentation statistiquement significative du taux de guérison a été observée dans le groupe traité par PRP, avec une cicatrisation complète dans 86% d'entre eux par rapport à 68% du groupe contrôle. L'utilisation de gel plaquettaire a montré un taux d'infection plus faible.

Weeks	Parameter	conventional group	PRP group	P-value
2 weeks	Ulcer healed: N (%)	2 (7.1 %)	8 (28.5 %)	<b>0.003(*)</b>
	Healing rate/ week in cm <sup>2</sup>	0.5 ± 0.1	0.7 ± 0.15	<b>0.072(*)</b>
	Infection: N (%)	0 (0 %)	1 (3.5 %)	<b>0.000(*)</b>
4 week	Ulcer healed: N (%)	5 (17.8 %)	11 (39.2 %)	<b>0.011(*)</b>
	Healing rate/ week in cm <sup>2</sup>	0.4 ± 0.2	0.9 ± 0.1	<b>0.044(*)</b>
	Infection: N (%)	3 (10.7 %)	0 (0 %)	<b>0.000(*)</b>
8 weeks	Ulcer healed: N (%)	8 (28.5 %)	4 (14.2 %)	<b>0.021(*)</b>
	Healing rate/ week in cm <sup>2</sup>	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.2	<b>0.122(**)</b>
	Infection: N (%)	1 (3.5 %)	1 (3.5 %)	-
12 weeks	Ulcer healed: N (%)	4 (14.2 %)	1 (3.5 %)	<b>0.201(**)</b>
	Healing rate/ week in cm <sup>2</sup>	0.4 ± 0.1	0.2 ± .1	<b>0.066(**)</b>
	Infection: N (%)	2 (7.1 %)	0 (0%)	<b>0.022(*)</b>
Over all healed ulcers: N (%)		19 (67.8 %)	24 (85.7 %)	<b>0.041(*)</b>
Over all infection: N (%)		6 (21.4 %)	2 (3.5 %)	<b>0.011(*)</b>

Evolution des ulcères dans le temps chez le groupe PRP et les témoins

Dans un essai clinique très récent de 2017 (75), 102 ulcères veineux (58 patients) ont été répartis au hasard dans le groupe d'étude (application de PRGF) ou le groupe témoin (traitement standard avec solution saline). Pour les deux groupes, la zone soignée a été calculée avant et après la période de suivi (vingt-quatre semaines). La méthode de Kundin a été utilisée pour calculer la zone traitée ( $\text{Zone} = \text{Longueur} \times \text{Largeur} \times 0,785$ ). La douleur a été mesurée au début et à la fin du traitement comme variable secondaire pour chaque groupe par enregistrement obtenu au moyen d'une échelle analogique visuelle d'auto-évaluation, au terme de cette étude le pourcentage moyen de zones cicatrisées dans le groupe plasmatique plaquettaire était de  $67,7 \pm 41,54$  comparé à  $11,17 \pm 24,4$  dans le groupe témoin ( $P = 0,001$ ). De même, dans le groupe expérimental, une réduction significative de la douleur s'est produite à l'échelle ( $P = 0,001$ ). Aucun effet indésirable n'a été observé dans l'un ou l'autre des deux groupes de traitement.

Waiker et al (76) avaient pour objectif principal d'utiliser du plasma enrichi en plaquettes autologues (PRP) dans des lits de plaie pour l'ancrage des greffes de peau (comme colle biologique) au lieu de méthodes classiques comme les sutures, les agrafeuses ou la colle. En effet, dans cette étude prospective contrôlée randomisée de neuf mois, 200 patients atteints d'ulcères ont été divisés en deux groupes égaux. Le PRP autologue a été appliqué sur des lits de plaie dans le groupe PRP et des méthodes classiques comme les agrafes / sutures utilisées pour ancrer les greffes de peau dans un groupe témoin.

Dans cette étude l'adhérence immédiate au greffe du lit de la plaie était statistiquement significative dans le groupe PRP. Le temps de la première inspection post-greffe a été retardé, et l'hématome, l'œdème greffé, la décharge du site de greffe, la fréquence des pansements et la durée du séjour dans l'unité de chirurgie plastique était significativement moins élevée dans le groupe PRP.

Groups	Instant adhesion	Graft edema	Discharge from graft site	Hematoma with significant graft loss	Scar hypertrophy
Control (%)	0	68	17	15	25.8
PRP (%)	100	10	2	4	4.7
P value	0.001	0.001	0.001	0.008	0.001

Groups	Control (%)		PRP (%)		P value
Day of first graft inspection. (<1 week, >1 week)	86	14	5	95	0.001
Frequency of dressings. (1-2 times, 3-5 times)	14	86	95	5	0.001
Stay in plastic surgery unit. (10 days, >10 days)	33	67	94	6	0.001

Comparaison de différents paramètres objectifs entre groupe PRP et contrôles

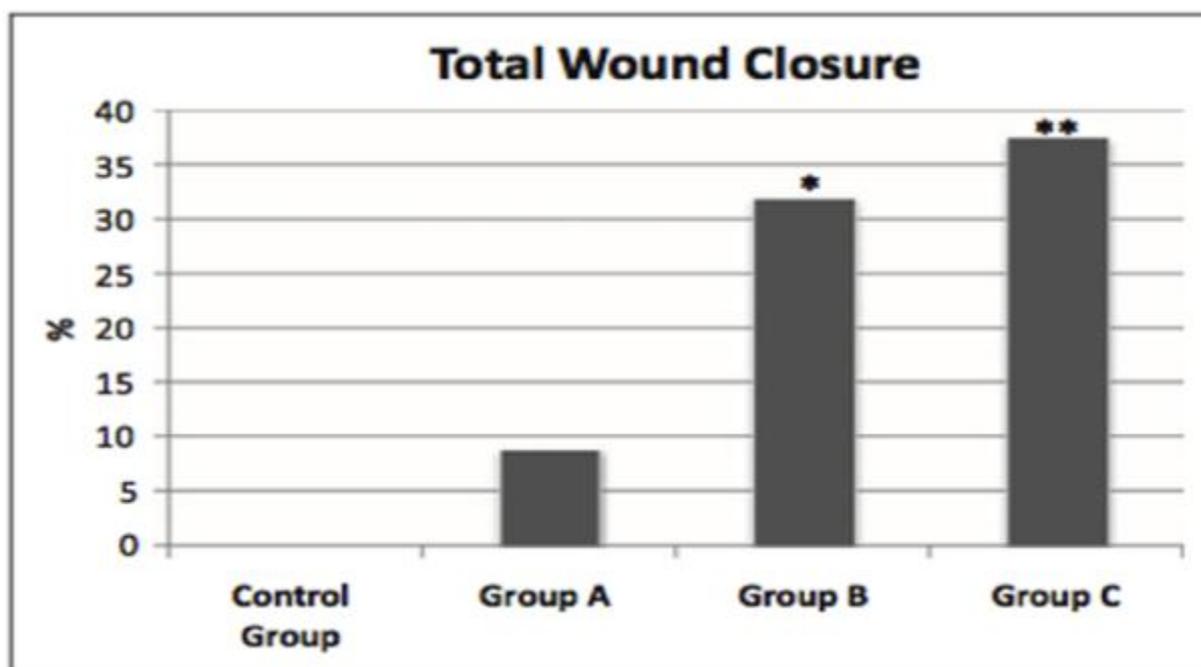
Un autre essai clinique (77) randomisé ouvert a été mené pour déterminer l'efficacité et la sécurité du traitement des escarres (PU) par l'application topique d'une dose de PRP, de deux doses de PRP ou de deux doses de PRP plus Acide Hyaluronique (HA). Les participants ont été recrutés dans un hôpital de longue durée et quatre centres de gériatrie à Grenade (Espagne). 100 patients (N 1/4 100) avec 124 PUs de stade II-III ont été randomisés dans un groupe témoin (n 1/4 25 UP) pour les soins standards ou pour les groupes de cas pour un traitement avec un (n 1/4 34 UP) ou deux (N 1/4 25 PUs) de PRGF à partir de leur propre sang périphérique, ou deux doses de PRGF plus HA (n 1/4 40 PUs). Tous les ulcères ont été suivis tous les 3 jours pour une période de 36 jours. À 36 jours, une réduction significative de la zone d'ulcère ( $p \leq 0,001$ ) a été observée dans tous les groupes de traitement, avec une réduction moyenne de plus de 48,0% par rapport à la ligne de base. La plus forte réduction moyenne (80,4% par rapport à la ligne de base) a été obtenue avec le régime PRGF plus HA. La guérison complète des plaies a été observée dans 32,0% des UT traitées avec deux doses de PRGF ( $p \leq 0,002$ ) et dans 37,5% de celles traitées avec deux doses de PRGF plus HA ( $p \leq 0,004$ ). Il n'y avait aucun signe d'infection dans les PUs pendant la période de suivi de 36 jours.

Study group	% Reduction of area		
	Mean $\pm$ SD	CI	p
Control (n = 25)	10.3 $\pm$ 13.3	[4.8, 15.8]	—
Group A (n = 34)	48.3 $\pm$ 25.8	[39.3, 57.4]	.001*
Group B (n = 25)	54.8 $\pm$ 44.7	[36.3, 73.3]	.001*
Group C (n = 40)	80.4 $\pm$ 27.0	[71.8, 89.1]	.001*

Note. CI = confidence interval; SD = standard deviation. Control group received standard care; treatment group A received one dose of platelet-rich growth factor (PRGF); treatment group B received two doses of PRGF; treatment group C received two doses of PRGF plus hyaluronic acid (HA).

\*Significant reduction versus control group.

Pourcentage de cicatrisation des escarres a J36 par rapport à la surface initiale



Taux de guérison des escarres à J36

Intérêt du PRP dans la cicatrisation des plaies : Revue systématique de la littérature

Etude (année, pays)	Objectif	Suivi	Nombre de patients (conception des groupes)	PRP :		Conclusion
				Préparation	Application	
<b>ANITUA (71) 2008, ESPAGNE</b>	Traitement des ulcères chroniques de par PRGF	8 semaines	15	§ PRGF system BTI § Activation au calcium	Injection PRGF sur les berges Application de la fibrine au niveau de l'ulcère Vs pansement conventionnel	Le PRGF accélère la cicatrisation des ulcères chroniques
<b>SAAD SETTA (72) 2011 EGYPTE</b>	Ulcères diabétiques	20 semaines	24 PRP vs PPP	§ Deux centrifugations § Activation thrombine bovine et calcium	Application du PRP ou PPP après débridement et 2 fois / semaine jusqu'à cicatrisation	PRP accélère la cicatrisation des ulcères
<b>LI (73) 2012 CHINE</b>	Ulcères diabétiques	12 semaines	117	§ Deux centrifugations § Activation thrombine bovine et calcium	Application chaque 2 semaines PRP vs traitement standard	Accélération de la cicatrisation Réduction du séjour et du cout hospitalier
<b>AHMED (74) 2016 EGYPTE</b>	Ulcères diabétiques	3 mois	56 PRP vs pommade antiseptique	§ Deux centrifugations § activation thrombine autologue et calcium	Application deux fois/semaine PRP vs pommade antiseptique	Accélération de la cicatrisation et réduction des infections
<b>MANUEL ESCAMILL A (75) 2016 ESPAGNE</b>	Ulcères veineux	24 semaines	58 (102 ulcères)	§ PRGF Endoret BTI system § Une centrifugation § Activation par calcium	Application chaque semaine PRGF vs pansement standard	Accélération de la cicatrisation et réduction de la douleur
<b>WAIKER (76) 2015 INDE</b>	Prise des greffes de peau sur les PDS de diverses étiologies	9 mois	200 patients	§ 1 centrifugation § Pas d'activation	Application unique avant la mise en place de la greffe PRP vs fixation standard (sutures, agrafes...)	Améliore la prise de greffe Diminue le rythme des pansements et le séjour hospitalier
<b>JAVIER RAMOS (77) 2014 ESPAGNE</b>	Ulcères de pression	36 jours	100 patients (124 ulcères) Groupe A : soins standard Groupe B : 1 dose de PRGF Groupe C : 2 doses de PRGF Groupe D : 2 doses de PRGF+HA	§ Non documentée	Application topique	Accélération de la cicatrisation des ulcères de pressions

# DISCUSSION

L'objectif princeps de notre revue systématique était d'évaluer l'efficacité du plasma riche en plaquettes dans l'un des problèmes en chirurgie et particulièrement en plastique : la cicatrisation des plaies.

Cette revue où nous avons inclus 23 essais contrôlés, randomisés de 14 pays différents, nous a permis d'apprécier la grande diversité des préparations du PRP source de confusion et il est difficile de tirer des conclusions et faire des comparaisons sur l'effet du PRP préparé de différentes façons.

Il y a un intérêt croissant pour l'utilisation de PRP autologue, comme en témoigne le grand nombre d'essais en cours que nous avons identifiés et que nous avons inclus et ceux exclus de cette revue.

Le PRP autologue est utilisé car il contient des facteurs de croissance qui sont censés aider à la cicatrisation des plaies en favorisant le recrutement et la différenciation cellulaire, l'angiogénèse et la production de la matrice.

En effet des essais in vitro et sur model animal ont conclu des résultats encourageants du bénéfice du PRP sur la cicatrisation.

Le même constat a été porté sur des études non contrôlées qui ont mis en valeur les effets parfois extraordinaires du PRP.

Dans les essais de Cervelli (56) et de Kazakos (55) qui ont évalué l'apport du PRP dans la cicatrisation des plaies post traumatiques avec perte de substance cutanée et osseuse dans l'étude de cervelli (56), le PRP a permis d'avoir une cicatrisation rapide par rapport au traitement conventionnel et par rapport à l'acide hyaluronique seul et a permis de réaliser de reconstruction simple par des greffes de peau.

Quand à l'utilisation du PRP dans les plaies chirurgicales, nous avons constaté qu'il n'y avait pas beaucoup d'essais, et les résultats disponibles ne sont pas cohérents,

L'étude de Chignon-Sicard (57) sur la cicatrisation de l'incision (open -palm) dans la maladie de Dupuytren et celle de Cordoba Fernandez(58) sur l'ongle incarné ont constaté une meilleure et rapide cicatrisation et moins d'effets indésirables du PRP par rapport aux traitements conventionnels, ceci en est en accord avec d'autres résultats favorables dans d'autres études menées auparavant mais il est difficile de mener une comparaison (différences de paramètres et de nomenclature du PRP), ce qui rend l'examen difficile. L'échantillon des deux études était correct mais les limitations de ces deux études étaient la conception en simple aveugle où les chirurgiens et les patients étaient conscients du traitement reçu, ce qui aurait pu conduire à un biais d'évaluation et à une surestimation des résultats.

Quand aux effets du PRP à réduire l'incidence des infections du site opératoire, les résultats sont incohérents et insaisissables ;

En effet, alors qu'un nombre croissant d'études rapporte l'activité microbicide du PRP contre des bactéries telles que *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Cryptococcus neoformans* incriminés dans les infections de paroi.

La littérature montre une grande variabilité des résultats, Klalafi(59) avec un total de 1128 patients admis pour pontage aorto-coronaire, et 40 co-variables à évaluer, avait montré une nette différence d'infection du site opératoire entre cas et témoins, il en était de même pour Saratzis (60) avec un effectif réduit de 100 patients, un PRP non activé mais pour une autre indication à savoir l'incision inguinale des abords aortiques pour chirurgie d'anévrisme de l'aorte abdominale, dans cette étude on a aussi remarqué moins d'évènements post opératoires indésirables chez le groupe PRP. En comparaison avec les résultats de Almdahl(61), Lawlor (62), et Thomas (63) qui n'ont remarqué aucune différence entre les deux groupes.

Nous n'avons pas pu expliquer cette différence de résultats qui malgré leur

caractère prospectif, la taille de leur échantillon contredisent la plupart des études de la littérature qui attestent du caractère bactéricide et antiseptique du PRP, ici encore, cette incohérence de résultat est due outre la différence entre les procédés chirurgicaux entre les différentes études, à la différence de conception des études, des différences de préparation et d'application et donc de concentration des plaquettes au contact de la plaie.

En outre, dans les études du PRP comme adjuvant après chirurgie du sinus pilonidal les résultats sont très encourageants quand aux effets cicatrisants antiseptiques et analgésiques du PRP, toutes les études s'accordent à dire que l'utilisation du PRP en post-opératoire pour une chirurgie du sinus pilonidal, accélère la cicatrisation diminue la douleur et réduit l'incidence des infections et des récives et donc le séjour et le cout hospitalier.

Le nombre d'études identifiées dans la littérature sur l'apport du PRP sur les brulures est restreint, cependant, les essais contrôlés qu'on a inclus dans notre revue démontre que le PRP est une alternative intéressante à utiliser dans le cas des brulures de 2eme et 3éme degré et en association avec des greffes de peau, mis a part l'étude de Roos (68)qui n'a pas trouvé de différence statistiquement significative en ce qui concerne l'épithélialisation et la qualité des cicatrices entre les zones traitées par PRP et les zones témoins (intra-patient), cette étude avait comparer plusieurs paramètres objectifs de cicatrisation et un recul de 1 an avec utilisation de plusieurs mesures de qualités des cicatrises.

Ceci est en désaccord avec les autres études où le PRP avait accélérer l'épithélialisation et la prise des greffes, En effet, Kakudo (70) a démontré grâce à des biopsies une réépithélialisation et une angiogenèse accélérée, une diminution de la douleur par rapport au contrôle mais cette étude malgré ses résultats prometteurs étude reste une étude de cas.

La qualité cicatricielle chez les patients brûlés ayant bénéficié d'une greffe de peau fine combinée au PRP était meilleure par rapport à la greffe de peau seule, dans l'étude de Klosova (69), celui ci dans une autre étude non contrôlée a montré une prise de greffe au 10ème jour et à l'histologie une amélioration de la cellularité et de la perfusion des greffe chez les patients brûlés soumis à des applications de PRP avant et après greffe. Il en était de même sur les études animales et les brûlures expérimentales.

Cette incohérences des résultats est peut être due à la différence de taille des zones brûlées étudiées, à la différence des greffes utilisées, aussi, il peut être du au nombre de plaquettes de base dans le sang total des patients brûlés ce qui modifie la concentration des plaquettes dans le PRP final.

Jusqu'à présent, le profil optimal des facteurs de croissance ou les concentrations minimales efficaces nécessaires pour favoriser la cicatrisation tissulaire ne sont pas connues. Bien que des considérations évidemment importantes, ces questions ont en général été mal étudiées ou même discutées lors de l'interprétation de l'efficacité (ou de l'absence de celles-ci) des traitements PRP.

Les plaies chroniques qui incluent les ulcères diabétiques et veineux, neuropathiques et les ulcères de pression posent un réel problème de prise en charge et de coût hospitalier.

Plusieurs études ont été menées pour promouvoir la cicatrisation de ces impasses de cicatrisations.

Lors de cette revue on pu recenser un grand nombre d'études qui traitent la question, et qui ont évaluer le bénéfice de l'utilisation du PRP pour promouvoir la cicatrisation de ces plaies à savoir permettre une épithélialisation ou une granulation tissulaire adéquate en vue d'une reconstruction par greffe de peau.

Là aussi, les études animales et expérimentales s'accordent sur les bien faits

du PRP, et plusieurs essais menés sur des ulcères chroniques réfractaires et qui ont été inclus pour application du PRP ont montré des résultats impressionnants, en effet ces études sur les ulcères réfractaires, ont montré une inversion de la courbe de cicatrisation après l'introduction des concentrés plaquettaires comme alternative dans la PEC thérapeutiques de ces plaies.

Dans notre revue nous avons inclus 7 essais contrôlés randomisés, de 4 pays différents qui évaluent l'intérêt du PRP dans les ulcères chroniques.

Nous avons observé des variations importantes dans les essais concernant les caractéristiques de base de l'ulcère, telles que l'étiologie de la plaie, la durée d'évolution et la taille de la plaie. Trois essais ont traité des ulcères diabétiques, 1 les ulcères veineux, 1 sur les ulcères de pression et 1 dernier qui a traité les ulcères de plusieurs étiologies, le dernier essai a étudié la prise de greffe sur des ulcères d'étiologies différentes en utilisant le PRP comme adjuvant au techniques de fermeture standard.

Aussi nous avons remarqué une grande variation dans les procédés de préparation : nombre de centrifugation, activation des concentrés plaquettaires et de leurs applications sur les ulcères.

Ces études ont étudié outre les effets du PRP sur la cicatrisation, la sécurité d'utilisation du PRP autologue, la douleur post opératoire, le rythme des changements de pansement et les incidents indésirables.

Les essais cliniques sur les ulcères diabétiques ont montré des effets cicatrisants du PRP, en effet la plupart des études incluses dans cette revue s'accordent que l'application du PRP accélère la cicatrisation des ulcères diabétiques chroniques,

L'étude de Anitua (71) a été menée sur un échantillon réduit et malgré les résultats satisfaisants du PRGF sur les ulcères d'étiologies mixtes, cet essai manque

de randomisation (pair/impair).

Quand aux études de Li (73) et Ahmed (74), qui ont été aussi menées sur des pieds diabétiques, les résultats montrent un taux de cicatrisation complète de l'ordre de 84,7% et 86% respectivement des ulcères suivis ayant bénéficié de l'application du PRP, l'étude de Li (73) avait mentionné un séjour et des coûts hospitaliers réduits pour les patients du groupe PRP, tandis que Ahmed avait mentionné une diminution de l'incidence des infections par rapport au groupe témoin.

Manuel Escamilla (75) dans son essai mené sur 58 patients avec 102 ulcères et qui a comparé comme pour l'étude d'Anitua (71) le PRGF aux soins standards, a montré une nette amélioration de la cicatrisation de ces ulcères réfractaires depuis 3 mois, et par rapport au contrôle, les résultats de cet essai comprenait aussi la douleur et qui était nettement réduite pour le groupe PRGF par rapport au contrôle.

Peu d'essais cliniques ont étudié le bénéfice du PRP dans les ulcères de pression, Anitua avait inclus 3 patients dans son étude, Javier Ramos (77) a inclus 100 patients avec 124 ulcères de pression, et avait étudié le bénéfice de l'application topique du PRGF sur le degré de cicatrisation, il avait montré que l'application topique du PRGF accélérât la cicatrisation qui était proportionnelle au nombre de doses de PRGF appliquées, d'autant plus que s'il combiné avec l'application de l'acide hyaluronique.

L'étude de Waiker (76) qui a inclus 200 patients était d'un autre type, il a comparé la prise de greffe de peau sur des pertes de substances incluant plaies traumatiques, brûlures, ulcères chroniques diabétiques veineux et de pression en utilisant du PRP et en comparant les résultats aux méthodes conventionnelles de fixation à savoir les sutures, les agrafes et la colle biologique. Les résultats de cet essai clinique étaient prometteurs quand au rôle du PRP dans la prise de greffe, la

réduction des évènements indésirables comme les hématomes, les séromes et la perte de greffe. Cependant l'échantillon de cette étude est très hétérogène et manque d'aveuglement.

Dans notre recherche nous avons aussi identifié plusieurs revue systématiques et méta-analyse qui évaluent l'efficacité du PRP dans les soins des plaies Lacci (78); Mao (79); Villela (80). Les examens réalisés par Lacci et Mao ont été des revues narratives (aucune méta-analyse) et ont conclu que des essais plus rigoureux étaient nécessaires avant que l'utilisation clinique du PRP puisse être recommandée. La revue de Villela a porté sur le PRP pour les ulcères du pied diabétique et a eu des critères d'inclusion plus libéraux (toute conception d'essai clinique et PRP homologue ou autologue). La méta-analyse a combiné les résultats de quatre ECR. Deux études ont évalué le PRP homologue Steed (81); Holloway (82) et les deux autres études, PRP autonome Knighton (83); Driver (84). La méta-analyse indiquait que le PRP améliorerait significativement la guérison des ulcères du pied diabétique.

La plus récente est la méta-analyse de Martinez-Zapata 2016 (85) et offre une évaluation plus rigoureuse une recherche plus récente et une évaluation de la qualité des preuves, et qui est en fait, une mise à jour de deux méta-analyses réalisées par les mêmes auteurs en 2009 (86) et 2012 (87), ceux-ci ont conclu des effets cicatrisants du PRP sur les plaies chroniques mais leur conclusion était que d'autres ECR correctement conçus sont nécessaires pour déterminer si l'utilisation de PRP confère tout avantage en termes de cicatrisation de plaies.

Nous avons remarqué à travers de cette revue systématique que dans les études sur les plaies chroniques et aiguës, la cicatrisation complète des plaies était plus probable dans les plaies traitées avec du PRP. Le même constat a concerné la taille des plaies qui a connu une diminution plus importante dans les groupes PRP que dans les contrôles ceci dans les essais dans lesquels la durée de suivi ne

permettait pas une cicatrisation complète et qui ont été interrompus dès l'avancement de la cicatrisation.

L'infection et l'exsudat ont été évalués dans de nombreuses études de plaies aiguës de chirurgicales par fermeture primaire ou celles par cicatrisation de deuxième intention car les deux peuvent retarder la guérison. Dans l'ensemble, les taux d'infection semblent être plus faibles chez les sujets traités par PRP, de même que la quantité et la présence de drainage qui ont été significativement réduites dans les plaies traitées par PRP, suggérant potentiellement moins de complications infectieuses.

La douleur est souvent associée aux plaies, mais en raison de sa nature subjective, déterminer l'impact des thérapies de soins de plaie sur différents types de douleur, les niveaux de douleur et lorsque la douleur est évaluée peuvent être difficiles. Les résultats de la douleur semblent mélangés avec certaines études ne signalant aucune différence entre les traitements et d'autres montrant des différences statistiquement significatives favorisant le traitement PRP.

Les résultats esthétiques des cicatrices ont été des résultats secondaires dans un nombre restreint d'études, et les résultats d'évaluation sont à ce jour incohérents, probablement dus à la durée de suivi réduite dans ce type d'essais qui ne permettait pas d'apprécier le résultat cosmétique des cicatrices.

Un autre constat est celui de la préparation mais surtout de l'activation du PRP, avant son utilisation, en effet là aussi on a constaté une grande divergence, alors que dans des essais le PRP est utilisé non actif, et son activation se fait au contact des tissus lésés ce qui permet le largage des facteurs de croissance sur une longue durée (2-3 semaines), d'autres essais (la plupart) utilisent du PRP activé ( calcium, thrombine autologue, thrombine bovine) ce qui a pour conséquence un puisement des facteurs de croissance de façon rapide, ceci dit, il n'y a pas de

différence de résultats, et nous n'avons pas trouvé jusqu'à présent des essais qui permettent de comparer le PRP activé à celui inactif dans ce type d'indications.

Cependant, les résultats de cette revue sont basés sur des données provenant d'essais qui comprenaient un large éventail de participants ayant des comorbidités différentes, qui ont reçu différentes approches de traitement de diverses préparations et pour la plupart avec des subventions venant de laboratoires pharmaceutiques qui commercialisent les systèmes de préparations du PRP. Nous ne pouvons pas exclure que les calculs des effets potentiels aient été surestimés en raison de la mauvaise qualité méthodologique (risques de biais, conception, analyse et petite taille de l'information).

En effet l'hétérogénéité et la petite taille des échantillons génèrent de larges intervalles de confiance avec une faible précision de l'estimation des effets d'intervention et le risque élevé de biais en raison d'un manque de méthodes de randomisation adéquates, d'un manque d'aveuglement et d'un rapport de résultats peu clairs.

Nous en concluons que ; malgré ces résultats prometteurs de l'impact positif du PRP sur la cicatrisation, la douleur et l'infection, d'autres études de conception plus méthodiques, avec un échantillon de grande envergure, plusieurs paramètres de comparaison, mais surtout des préparations standardisées peuvent diminuer le risque de biais et de produire des conclusions plausibles et statistiquement acceptables.

# CONCLUSION

Le plasma riche en plaquettes est une modalité de traitement relativement nouvelle qui peut avoir des effets bénéfiques en chirurgie plastique notamment en cicatrisation.

Cet examen systématique de la littérature disponible suggère que le PRP possède un effet bénéfique sur la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques, et il semble logique de s'attendre à un avenir prospère pour le PRP dans le domaine de la chirurgie plastique et reconstructive.

L'idée d'utilisation du PRP s'est inspirée de la physiologie bio-moléculaire de la cicatrisation qui recrute au niveau du tissu lésé des plaquettes et des facteurs de croissance pour promouvoir la cicatrisation, en effet le concept est de concentrer ces facteurs de croissances à des doses supra-physiologiques au contact de la plaie ce qui normalement devrait accélérer le processus de cicatrisation, mais la médecine est fondée sur des preuves, et jusqu'à ce jour le niveau de preuves disponibles est faible, ceci est du :

D'une part à la grande variabilité dans la préparation du PRP avec une grande variabilité des concentrations et des profils du facteur de croissance et qui peut expliquer en partie les rapports incohérents dans la littérature concernant l'efficacité du traitement PRP

D'autre part du manque d'essais contrôlés randomisés de haute qualité malgré le nombre croissants des études publiées: soit par la faible qualité et l'hétérogénéité de l'échantillon et l'absence des sous groupes, ou à la conception et la méthodologie dans les études ce qui a tendance à épuisé leur niveau de preuve.

Il convient donc avant l'adoption généralisée du PRP comme thérapie adjuvante sur la cicatrisation, d'approfondir la compréhension des principes biologiques du PRP et des mécanismes moléculaires impliqués dans la régénération des tissus pour mieux optimiser les formulations et les applications du PRP, la

Intérêt du PRP dans la cicatrisation des plaies : Revue systématique de la littérature  
conception d'études contrôlées randomisées avec un niveau de preuve élevé démontrant la confiance statistique des points finaux cliniquement pertinents et validés, ce qui peut encore confirmer l'efficacité de cette technique sûre et simple avec de multiples avantages potentiels et aider à l'établir comme un traitement de routine avec des indications bien définies.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Marx RE, Garg AK. Dental and Craniofacial Applications of Platelet-Rich Plasma. Chicago: Quintessence Publishing; 2005.
2. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg* 2002;18:27-33.
3. Sánchez M, Andia I, Anitua E, Sánchez P. Platelet rich plasma (PRP). *Biotechnology: Concepts and therapeutic applications in orthopedics and sports medicine*. In: Agbo EC, editor.
4. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, et al: Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85:638-646, 1998
5. Khalafi RS, Bradford DW, Wilson MG: Topical application of autologous blood products during surgical closure following a coronary artery bypass graft. *Eur J Cardiothorac Surg* 34:360-364, 2008
6. Alio JL, Abad M, Artola A, et al: Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology* 114:1286- 1293, 2007
7. Nikolidakis D, Jansen JA: The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: Literature review. *Tissue Eng Part B Rev* 14:249-258, 2008
8. Savarino L, Cenni E, Tarabusi C, et al: Evaluation of bone healing enhancement by lyophilized bone grafts supplemented with platelet gel: A standardized methodology in patients with tibial osteotomy for genu varus. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 76:364-372, 2006
9. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M: Platelet-rich plasma: A review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 118: 147e-159e, 2006
10. Pallua N, Wolter T, Markowicz M: Platelet-rich plasma in burns. *Burns* 36:4-8, 2010

11. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, et al: Platelet-rich plasma: From basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 37:2259- 2272, 2009
12. Andia I, Sánchez M, Maffulli N: Platelet rich plasma therapies for sports muscle injuries: Any evidence behind clinical practice? *Expert Opin Biol Ther* 11:509-518, 2011
13. Mei-Dan O, Lippi G, Sánchez M, et al: Autologous platelet-rich plasma: A revolution in soft tissue sports injury management? *Phys Sportsmed* 38:127-135, 2010
14. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, et al: New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol* 24: 227-234, 2006
15. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE: The use of autologous platelet- rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 107:229-237, 2001
16. Andia I, Sanchez M, Maffulli N: Tendon healing and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther* 10:1415-1426, 2010
17. Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14:529-35.
18. Wroblewski AP, Melia HJ, Wright VJ. Application of platelet- rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop.* 2010;20:98-105.
19. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP). What is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10:225-228.
20. Steine-Martin EA, Lotspeich-Steininger CA, Koepke JA. *Clinical Hematology: Principles, Procedures, Correlations.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams &Wilkins; 1998.

21. Conde Montero E, Fernández Santos ME, Suárez Fernández R. Platelet Rich Plasma: Applications in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr* 2014  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.12.021>
22. Wasterlain AS, Braun HJ, Dragoo JL. Contents and formulations of platelet-rich plasma. *Oper Tech Orthop.* 2012;22:33-42.
23. Anitua E, Prado R, Sánchez M, Orive G. Platelet-rich plasma: Preparation and formulation. *Oper Tech Orthop.* 2012;22:25-32.
24. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91:4-15.
25. Krasna, M. et al. (2007) Platelet gel stimulates proliferation of human dermal fibroblasts in vitro. *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat.* 16, 105-110
26. Anitua, E. et al. (2005) Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J. Orthop. Res.* 23, 281-286
27. Clausen, C. et al. (2006) Homologous activated platelets stimulate differentiation and proliferation of primary human bone cells. *Cells Tissues Organs* 184, 68-75
28. Uggeri, J. et al. (2007) Dose-dependent effects of platelet gel releasate on activities of human osteoblasts. *J. Periodontol.* 78, 1985-1991
29. Akeda, K. et al. (2006) Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis Cartilage* 14, 1272-1280
30. Lozano ML. Fisiología de la hemostasia. In: Moraleda JM, editor. *Pregrado de hematología*. 3.a ed Madrid: Luzán 5, S.A; 2011. p. 517-35.

31. Anitua E, Sánchez M, Orive G, et al: The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Bio- materials* 28:4551-4560, 2007
32. Weibrich G, Kleis WK, Buch R, et al: The Harvest Smart PRePTM system versus the Friadent-Schütze platelet-rich plasma kit. *Clin Oral Implants Res* 14:233-239, 2003
33. Martin P, Leibovich SJ: Inflammatory cells during wound repair: The good, the bad and the ugly. *Trends Cell Biol* 15:599-607, 2005
34. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009;27:158-167.
35. Whitman, D.H. et al. (1997) Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 55, 1294-1299
36. Weibrich, G. et al. (2003) Comparison of platelet, leukocyte, and growth factor levels in point-of-care platelet-enriched plasma, prepared using a modified Curasan kit, with preparations received from a local blood bank. *Clin. Oral Implants Res.* 14, 357-362
37. Leitner, G.C. et al. (2006) Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang.* 91, 135-139
38. Tamimi, F.M. et al. (2007) A comparative study of two methods for obtaining platelet-rich plasma. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 65, 1084-1093
39. Mazzucco, L. et al. (2008) Platelet-rich plasma and platelet gel preparation using Plateltex. *Vox Sang.* 94, 202-208

40. Weibrich, G. et al. (2005) Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma-rich-in-growth-factors kit to produce platelet-rich plasma: a technical report. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 20, 118–123
41. Leitner, G.C. et al. (2006) Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang.* 91, 135–139
42. Man, D. et al. (2001) The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 107, 229–237
43. Christensen, K. et al. (2006) Autologous platelet gel: an in vitro analysis of platelet-rich plasma using multiple cycles. *J. Extra Corpor. Technol.* 38, 249–253
44. Marlovits, S. et al. (2004) A new simplified technique for producing platelet-rich plasma: a short technical note. *Eur. Spine J.* 13 (Suppl. 1), S102–S106
45. Steven P. Arnoczky, DVM\* and Shahin Shebani-Rad, MD, MSw The Basic Science of Platelet-rich Plasma (PRP): What Clinicians Need to Know *Sports Med Arthrosc Rev* Volume 21, Number 4, December 2013
46. Macri L, Silverstein D, Clark RA. Growth factor binding to the pericellular matrix and its importance in tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59:1366–1381.
47. Choukroun, J. et al. (2001) Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie* 42, 55–62
48. Dohan, D.M. et al. (2007) Cytotoxicity analyses of Choukroun's PRF (Platelet Rich Fibrin) on a wide range of human cells: the answer to a commercial controversy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 103, 587–593
49. Dohan, D.M. et al. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 101, e45–e50

50. Choukroun, J. et al. (2006) Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 101, 299–303
51. Diss, A. et al. (2008) Osteotome sinus floor elevation using Choukroun's platelet-rich fibrin as grafting material: a one-year prospective pilot study with microthreaded implants. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 105, 572–579
52. Choukroun, J.I. et al. (2007) Influence of platelet rich fibrin (PRF) on proliferation of human preadipocytes and tympanic keratinocytes: a new opportunity in facial liposuction (Coleman's technique) and tympanoplasty? *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord.)* 128, 27–32
53. Braccini, F. and Dohan, D.M. (2007) The relevance of Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) during facial aesthetic liposuction (Coleman's technique): preliminary results. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord.)* 128, 255–260
54. Lauren H. Redler, MD; Scott A. Thompson, MD; Stephanie H. Hsu, MD; Christopher S. Ahmad, MD; William N. Levine, MD Platelet-Rich Plasma Therapy: A Systematic Literature Review and Evidence For Clinical Use
55. Kazakos K, Lyras DN, Verettas D, Tilkeridis K, Tryfonidis M. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds. *Injury.* 2008 Aug 12.
56. Valerio Cervelli, MD; Lucilla Lucarini, MD; Diana Spallone, MD; Ludovico Palla, MD; Gianfranco Marcello Colicchia, MD; Pietro Gentile, MD; and Barbara De Angelis, MD ADV Use of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid in the Loss of Substance with Bone Exposure *SKIN WOUND CARE* 2011;24:176 – 181

57. Chignon-Sicard B, Georgiou CA, Fontas E et al (2012) Efficacy of leukocyte- and platelet-rich fibrin in wound healing: a randomized controlled clinical trial. *Plast Reconstr Surg* 130(6):819e–829e
58. Córdoba-Fernández A, Rayo-Rosado R, Juárez-Jiménez JM. The use of autologous platelet gel in toenail surgery: a within-patient clinical trial. *J Foot Ankle Surg*. 2010 Jul-Aug;49(4):385–9.
59. Khalafi RS, Bradford DW, Wilson MG. Topical application of autologous blood products during surgical closure following a coronary artery bypass graft. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(2):360–4.
60. Saratzis N, Saratzis A, Melas N, Kiskinis D. Non-activated autologous platelet-rich plasma for the prevention of inguinal wound-related complications after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *J Extra Corpor Technol*. 2008;40(1):52–6.
61. Almdahl SM<sup>1</sup>, Veel T, Halvorsen P, Vold MB, Mølsted P Randomized prospective trial of saphenous vein harvest site infection after wound closure with and without topical application of autologous platelet-rich plasma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Jan;39(1):44–8. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.06.007. Epub 2010 Jul 15.
62. Lawlor DK<sup>1</sup>, Derosé G, Harris KA, Lovell MB, Novick TV, Forbes TL. The role of platelet-rich plasma in inguinal wound healing in vascular surgery patients. *Vasc Endovascular Surg*. 2011 Apr;45(3):241–5. doi: 10.1177/1538574411399157.
63. Thomas P. SanGiovanni, MD<sup>1</sup>, and Gary M. Kiebzak, PhD<sup>1</sup> Prospective Randomized Evaluation of Intraoperative Application of Autologous Platelet-Rich Plasma on Surgical Site Infection or Delayed Wound Healing *Foot & Ankle International*® 1–8 © The Author(s) 2015 Reprints and permissions: [sagepub.com/journalsPermissions.nav](http://sagepub.com/journalsPermissions.nav) DOI: 10.1177/1071100715623994 [fai.sagepub.com](http://fai.sagepub.com)

64. Mohammadi S1, Nasiri S2, Mohammadi MH3, Malek Mohammadi A1, Nikbakht M4, Zahed Panah M5, Safar H6, Mostafaei S1, Norooznezhad AH1, Soroosh AR2, Alimoghaddam K1, Ghavamzadeh A1., Evaluation of Platelet- rich Plasma Gel Potential in Acceleration of Wound Healing Duration in Patients Underwent Pilonidal Sinus Surgery: A Randomized Controlled Parallel Clinical Trial, *Transfus Apher Sci.* 2017 Apr;56(2):226-232. doi: 10.1016/j.transci.2016.12.032. Epub 2017 Jan 4.
65. Mehrabi Bahar M, Ali Akbarian M, Azadmand A. Investigating the effect of autologous platelet-rich plasma on pain in patients with pilonidal abscess treated with surgical removal of extensive tissue. *Iran Red Crescent Med J.* 2013 Nov; 15(11):e6301. doi: 10.5812/ircmj.6301.
66. Spyridakis M, Christodoulidis G, Chatzitheofilou C, et al. The role of the platelet-rich plasma in accelerating the wound-healing process and recovery in patients being operated for pilonidal sinus disease: preliminary results. *World J Surg.* 2009 Aug;33(8):1764-9.
67. Maghsoudi H, Nezami N, Mirzajanzadeh M. Enhancement of burn wounds healing by platelet dressing. *Int J Burns Trauma* 2013; 3: 96-101.
68. Roos E. Marck, MD; Kim L. M. Gardien, MD; Carlijn M. Stekelenburg, MD; Marielle Vehmeijer, MD, PhD2; D. Baas,; Wim E. Tuinebreijer, MD, MSc, PhD; Roelf S. Breederveld, MD, PhD; Esther Middelkoop The application of platelet-rich plasma in the treatment of deep dermal burns: A randomized, double-blind, intra- patient controlled study  
May 6, 2016 DOI:10.1111/wrr.12443
69. Klosova H, Stetinsky J, Bryjova I, Hledik S, Klein L. Objective evaluation of the effect of autologous platelet concentrate on postoperative scarring in deep burns. *Burns* 2013; 39: 1263-1276

70. Kakudo N, Kushida S, Minakata T, Suzuki K, Kusumoto K (2011) Platelet-rich plasma promotes epithelialization and angiogenesis in a split-thickness skin graft donor site. *Med Mol Morphol* 44(4):233–236
71. Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, et al. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;84:415–21.
72. Saad Setta H, Elshahat A, Elsherbiny K, Massoud K, Safe I. Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study. *Int Wound J* 2011 Jun;8(3):307e12.
73. Li L1, Wang C, Wang Y, He LP, Yang YZ, Chen LH, Chen DW, Li XJ, Ran XW *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012 Sep;43(5):762–5. Impact of topical application of autologous platelet-rich gel on medical expenditure and length of stay in hospitals in diabetic patients with refractory cutaneous ulcers].
74. Ahmed M, Reffat SA, Hassan A, Eskander F Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Clean Diabetic Foot Ulcers..*Ann Vasc Surg*. 2017 Jan;38:206–211. doi: 10.1016/j.avsg.2016.04.023. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27522981)
75. Manuel Escamilla Cardeñosa, Gabriel Domínguez-Maldonado, Antonio Córdoba-Fernández Efficacy and safety of the use of platelet-rich plasma to manage venous ulcers Original research article *Journal of Tissue Viability*, Volume 26, Issue 2, May 2017, Pages 138–143
76. Waiker VP, Shivalingappa S. Comparison between Conventional Mechanical Fixation and Use of Autologous Platelet Rich Plasma (PRP) in Wound Beds Prior to Resurfacing with Split Thickness Skin Graft. *World J Plast Surg* 2015;4(1):50–59.

77. Javier Ramos-Torrecillas, Olga García-Martínez, Elvira De Luna-Bertos, Francisco Manuel Effectiveness of Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid for the Treatment and Care of Pressure Ulcers Ocaña-mPeinado and Concepción Ruiz Biol Res Nurs May 2014 DOI: hy10.1177/1099800414535840
78. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. Yale Journal of Biology and Medicine 2010;83(1):1-9.
79. Mao CL, Rivet AJ, Sidora T, Pasko MT. Update on pressure ulcer management and deep tissue injury. Annals of Pharmacotherapy 2010;44(2):325-32.
80. Villela DL, Santos VL. On the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. Growth Factors 2010;28(2):111-6.
81. Steed DL, Edington HD, Webster MW. Recurrence rate of diabetic neurotrophic foot ulcers healed using topical application of growth factors released from platelets. Wound Repair and Regeneration 1996;4(2):230-3.
82. Holloway GA, Steed DL, DeMarco MJ, Masumoto T, Moosa HH, Webster MW, et al. A randomized, controlled dose response trial of activated platelet supernatant, topical CT-102 in chronic, nonhealing diabetic wounds. Wounds 1993;5(4):198-206
83. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumerth S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. Surgery, Gynecology and Obstetrics 1990;170(1): 56-60.
84. Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM, Autologel DiabeticFootUlcerStudyGroup. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. Ostomy/ Wound Management 2006;52(6):68-87.

85. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, Garcia J, Zaror C. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5. Art. No.: CD006899. DOI: 10.1002/14651858.CD006899.pub3.
86. Martínez-Zapata MJ, Martí-Carvajal A, Solà I, Bolibar I, Angel Expósito J, Rodriguez L, et al. Efficacy and safety of the use of autologous plasma rich in platelets for tissue regeneration: a systematic review. *Transfusion* 2009;49(1): 44-56.
87. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 10. [DOI: 10.1002/14651858.CD006899.pub2]