

SOMMAIRE

TABLE DES ILLUSTRATIONS	15
--------------------------------	-----------

TABLE DES TABLEAUX	16
---------------------------	-----------

INTRODUCTION	17
---------------------	-----------

PARTIE I : LE PLASMA RICHE EN PLAQUETTES EN MEDECINE

REGENERATIVE	19
---------------------	-----------

I. Le plasma sanguin	20
-----------------------------	-----------

II. Les plaquettes sanguines	21
-------------------------------------	-----------

A. Structure	22
---------------------	-----------

a. La membrane plasmique	23
--------------------------	----

b. Les microtubules	24
---------------------	----

c. Les canalicules	24
--------------------	----

d. Les granules	25
-----------------	----

B. Les facteurs de croissance	25
--------------------------------------	-----------

a. Platelet Derived Growth Factor (PDGF)	26
--	----

b. Transforming Growth Factor (TGF)	27
-------------------------------------	----

c. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	27
--	----

d. Insulin-like Growth Factor (IGF)	29
-------------------------------------	----

e. Fibroblast Growth Factor (FGF)	29
-----------------------------------	----

f.	Epidermal Growth Factor (EGF)	29
C.	Fonctions plaquettaires	30
a.	Rôle dans l'hémostase	30
b.	Autres fonctions des plaquettes	31
III.	Le plasma riche en plaquettes	34
A.	Historique et définition	34
B.	Obtention	35
C.	Les dispositifs médicaux	39
IV.	Classifications	44
A.	Classification de Dohan Ehrenfest	45
B.	Classification PAW	46
C.	Classification de Mishra	48
D.	Classification PLRA	49
E.	Classification DEPA	50
F.	Classification MARSPILL	51
G.	Classification de l'ISTH	53
H.	Classification du Consensus d'experts	54
V.	Principales indications cliniques actuelles	58
A.	Arthrose	60
B.	Tendinopathies	63
C.	Alopécie	67

VI. Recommandations actuelles	70
A. Recommandations globales sur l'utilisation thérapeutique du PRP	70
a. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)	70
b. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)	71
c. Consensus d'experts	72
B. Recommandations spécifiques à une indication	73
a. Gonarthrose : « French-speaking experts on knee osteoarthritis »	73
b. Arthrose et Tendinopathie : « Working Group for Clinical Tissue Regeneration »	74

VII. Marché financier	75
------------------------------	-----------

PARTIE II : REGLEMENTATION EN FRANCE ET EN EUROPE **78**

I. Réglementation française	80
A. Statut du PRP en France	80
a. Le PRP est-il un produit transfusionnel ?	80
b. Le PRP est-il un médicament ?	81
c. Le PRP est-il un dispositif médical ?	83
d. Statut actuel du PRP en France	83
B. Classe et statut des systèmes de préparation de PRP	84
a. Quel est le statut des systèmes de préparation de PRP ?	84
b. Quelle est la classe de ces systèmes ?	85
C. Pratiques interdites	85
D. Dopage	87

II. Réglementation suisse	88
A. Les médicaments non standardisés	88
B. Autorisation pour le procédé de fabrication	89
C. Exigences réglementaires	90
a. Exigences relatives à l'autorisation	90
b. Exigences après délivrance de l'autorisation	91
 III. Réglementation italienne	 92
A. Les composants sanguins à usage non transfusionnel	92
B. Modalités d'utilisation	93
C. Cas du PRP	93
 IV. Réglementation espagnole	 95
A. Médicament à usage humain	95
B. Modalités requises	96
a. Garanties de qualité	96
b. Garanties d'efficacité	96
c. Garanties de traçabilité et pharmacovigilance	97
d. Garanties d'information	97
 V. Réglementation allemande	 98
A. Production sans licence de produits pharmaceutiques	98
B. Obligation de notification	99
C. Obligations spéciales	99

PARTIE III : FACTURATION ET PRISE EN CHARGE _____ **102**

I. Etat actuel de la facturation du PRP _____ **103**

- A. Acte hors-nomenclature _____ 103
- B. Tarification par assimilation d'actes de la CCAM _____ 104
- C. Les complémentaires santé (ou mutuelles santé) _____ 105

II. Perspectives de prises en charges _____ **106**

- A. Possibilité de prises en charge hospitalière _____ 106
 - a. Hôpitaux de jour et rescrit tarifaire _____ 107
 - b. Mise en place d'un acte payant _____ 110
- B. Cas général _____ 110
 - a. Demande d'inscription d'un acte à la CCAM _____ 111
 - b. Demande d'inscription des dispositifs médicaux à la Liste de produits et prestations remboursables (LPPR) _____ 112
 - c. Prise en charge dans le cadre d'un accident du travail ou maladie professionnelle _____ 113

CONCLUSION _____ **115**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES _____ **117**

ANNEXES _____ **127**

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Thrombopoïèse : schéma simplifié de la production de plaquettes sanguines

Figure 2. Ultrastructure plaquettaire

Figure 3. Vue d'ensemble schématique d'une plaquette au repos et activée

Figure 4. L'hémostase primaire

Figure 5. La multifonctionnalité de la plaquette sanguine

Figure 6. Obtention du PRP

Figure 7. Dispositifs médicaux sous forme de tubes permettant la préparation de PRP.

Figure 8. Dispositif médical sous forme de seringue permettant la préparation de PRP avec centrifugation immédiate

Figure 9. Dispositifs médicaux secondaires permettant la préparation de PRP

Figure 10. Automate de préparation de PRP

Figure 11. Dispositif sous forme de poche permettant la préparation de PRP

Figure 12. La classification PAW

Figure 13. Nombre d'articles relatifs au PRP au cours des dernières années

Figure 14. Estimation de l'évolution financière du marché mondial du PRP

Figure 15. Prévision du marché selon les indications du PRP

Figure 16. Evolution du marché financier du PRP par région

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Les principaux facteurs de croissance plaquettaires

Tableau 2. La classification de Mishra.

Tableau 3. La classification PLRA

Tableau 4. La Classification DEPA

Tableau 5. La classification MARSPILL

Tableau 6. La classification de l'ISTH

Tableau 7. La classification du consensus d'experts

Tableau 8. Exemple de notations d'un PRP selon les classifications disponibles.

Tableau 9. Les différents paramètres biologiques évalués dans les classifications disponibles

Tableau 10. Méta-analyses utilisant le PRP dans le traitement de l'arthrose

Tableau 11. Méta-analyses utilisant le PRP dans les tendinopathies.

Tableau 11bis. Méta-analyses utilisant le PRP dans les tendinopathies.

Tableau 12. Méta-analyses utilisant le PRP dans le traitement de l'alopécie.

Tableau 13. Règlementation de la pratique du PRP en France et plusieurs pays européens

INTRODUCTION

La médecine régénérative est un domaine interdisciplinaire de recherche et d'applications cliniques centré sur la régénération ou le remplacement de cellules, de tissus ou d'organes endommagés (par traumatisme, pathologie ou vieillissement) par des cellules saines afin d'y restaurer une fonction altérée.

Le corps humain possède plus de 200 cellules différentes. Certaines d'entre elles possèdent une capacité de régénération surprenante comme les cellules de la peau ou du foie capables de créer du tissu grâce à un fort pouvoir régénératif, tandis que d'autres au contraire ont une capacité de régénération limitée. La médecine régénérative utilise les capacités de régénération naturelle du corps pour produire de novo des cellules rendues non-fonctionnelles et cultiver de nouveaux tissus sains. Dans un futur lointain, il pourrait même être possible de recréer des organes entiers.

La première transplantation réalisée avec succès eu lieu en 1905 lorsque Edouard Zirm greffa une cornée à partir d'un donneur sain. En 1958, c'est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques qui fut réalisée avec succès, menant au traitement de patients accidentellement irradiés dans une centrale nucléaire. De nos jours, la médecine régénératrice est largement utilisée dans le domaine de l'oncologie et l'utilisation de cellules souches provenant de la moelle osseuse d'un donneur sain, pour le traitement de leucémies est une procédure routinière.

Ces thérapies ont apporté de grands espoirs aux patients atteints de pathologies de mauvais pronostic et ayant de mauvaises réponses thérapeutiques. Toutefois, la thérapie cellulaire bénéficie depuis quelques années d'un engouement considérable dans d'autres domaines. Ces applications ne semblent maintenant plus réservées à des patients extrêmement fragiles dans

des spécialités lourdes accompagnées de protocoles difficiles à mettre en place. C'est notamment le cas des concentrés plaquettaires ou du Plasma riche en plaquettes (PRP). Par sa composition riche en molécules biologiquement actives, ce produit s'est naturellement positionné comme un candidat prometteur dans le processus de régénération et cicatrisation tissulaire.

Durant les dernières décennies, diverses spécialités se sont intéressées à l'utilisation du PRP. D'abord utilisé en chirurgie maxillo-faciale et parodontologie, le PRP a vu ses indications s'étendre à toute sorte de chirurgie. De nombreux laboratoires se sont intéressés à ce marché en mettant à disposition plusieurs dizaines de dispositifs médicaux permettant sa préparation. Combiné à l'absence de législation spécifique due à l'essor rapide de ce produit novateur, une utilisation massive est apparue malgré le manque de preuves d'efficacité cliniques, l'absence de recommandations et l'hétérogénéité des protocoles de préparation disponibles.

Quelles sont aujourd'hui les principales indications cliniques reconnues du PRP ? Des recommandations d'usage ont-elles été formulées ?

L'absence de réglementation initiale a-t-elle évolué ? Quelle est la législation en France concernant son utilisation ? En est-il de même chez nos voisins européens ? Comment la facturation de cette thérapie est-elle effectuée et pourrait-elle être amenée à évoluer ?

Pour répondre à ces questions, nous nous attacherons à réaliser une première partie faisant état de l'état actuel du PRP. Dans un second temps, nous étudierons la législation autour du PRP en France et plusieurs pays européens. Enfin, la troisième partie traitera de la facturation actuelle du PRP sur le territoire Français et les perspectives d'évolution.

PARTIE I :
LE PLASMA RICHE EN PLAQUETTES EN
MEDECINE REGENERATIVE

I. Le plasma sanguin

Le plasma représente 55% du sang total. Il correspond à la partie liquide du sang constituée d'eau, de sels minéraux, de molécules organiques (protides, lipides, glucides) dans laquelle se trouvent en suspension hématies, leucocytes et plaquettes sanguines. Lorsqu'il est débarrassé de ces derniers éléments, le plasma est un liquide jaunâtre-transparent et visqueux.

Il contient environ 90% d'eau, jouant le rôle de solvant, de milieu de transport et de diffusion dans l'organisme. Les autres 10% sont constitués par :

❖ des solutés organiques :

- des protéines : majoritaires, avec l'albumine qui participe à l'équilibre osmotique, au maintien du pH, ou au transport de molécules ; les immunoglobulines jouant un rôle important dans l'immunité médiée par les anticorps afin de fournir une défense contre les infections ; le fibrinogène et les facteurs de coagulation intervenant dans la coagulation sanguine...,
- des lipides (cholestérol, triglycérides...) et du glucose (substrat énergétique),
- des substances azotées non protéiques (urée, créatinine, bilirubine et autres déchets du métabolisme),
- des hormones et des vitamines,

❖ des solutés minéraux : cations (Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ ...), anions (Cl^- , phosphates...), oligoéléments (fer, iode, zinc, cuivre, fluor...),

❖ des gaz : O_2 et CO_2 .

Grâce à la présence de ces différents composants, le plasma va être capable de jouer un rôle essentiel dans la communication intercellulaire et la coagulation au moment des phases de cicatrisation tissulaire.

II. Les plaquettes sanguines

Les plaquettes sanguines ou thrombocytes sont les plus petits éléments figurés du sang. Ce sont des corpuscules anucléés, de forme biconcave arrondie ou ovale, dont le diamètre varie entre 2 et 3 μm . Elles sont issues de la fragmentation cytoplasmique de cellules précurseurs de la moelle osseuse, les mégacaryocytes (Figure 1). Chaque mégacaryocyte produit environ 2000 à 4000 plaquettes. Une fois formées, les plaquettes sont acheminées dans la circulation sanguine par les sinusoides de la moelle osseuse.

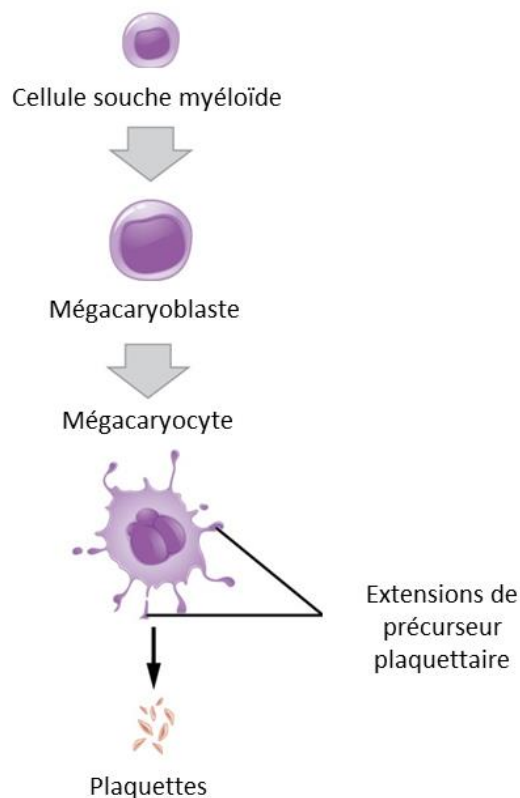


Figure 1. Thrombopoïèse : schéma simplifié de la production de plaquettes sanguines [1]

La demi-vie moyenne des plaquettes sanguines est de sept jours, et le pool de plaquettes fait l'objet d'un renouvellement permanent. Dans le sang circulant, le nombre moyen de thrombocytes varie entre 150 et 450 $\times 10^9$ G/L chez l'Homme. Approximativement, deux tiers des plaquettes de l'organisme sont circulantes, tandis que le tiers restant est séquestré de manière réversible dans la rate.

A. Structure

Les plaquettes sont des éléments hétérogènes en taille et en forme. On les retrouve sous forme de disques biconvexes, ovoïdes minces. Au microscope électronique, on distingue de l'extérieur vers l'intérieur : une membrane plasmique, semblable à celle d'autres cellules, un cytosquelette et différents organites intracellulaires. Après coloration d'un frottis sanguin, on peut observer deux zones bien distinctes : une zone centrale granulaire dense, appelée le granulomère, et une zone périphérique plus claire formant un anneau de microtubules contractiles riche en actine et myosine, le hyalomère.

Leur cytosquelette hautement spécialisé permet le maintien de la structure discoïde et les protège contre le cisaillement dans la circulation sanguine. Au sein de la plaquette, plusieurs structures intracellulaires sont présentes, comme des lysosomes ou différents types de granules (Figure 2). Parmi ces derniers, certains contiennent de l'ADP, de l'ATP, de la sérotonine et du calcium, tandis que d'autres contiennent des facteurs de coagulation, des facteurs de croissance ou encore des protéines.

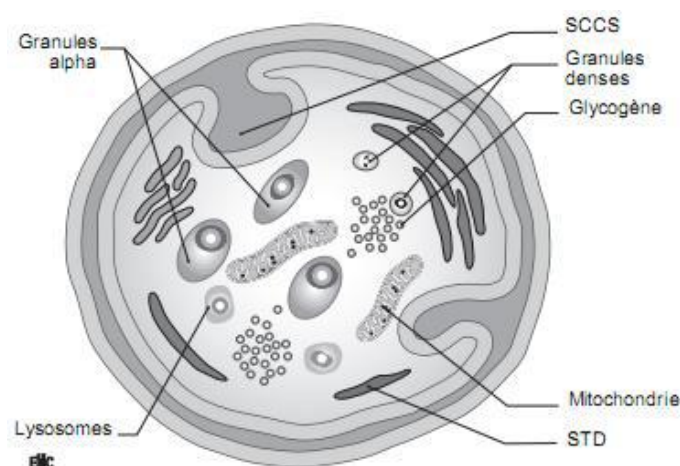


Figure 2. Ultrastructure plaquettaire [2]

La membrane invaginée des plaquettes possède un système canaliculaire complexe en contact du fluide extracellulaire. En cas d'activation, la morphologie des plaquettes se modifie (Figure 3). Elles deviennent sphériques et développent des pseudopodes, qui favoriseront l'agrégation plaquettaire et la libération du contenu des granules à travers le système canaliculaire ouvert.

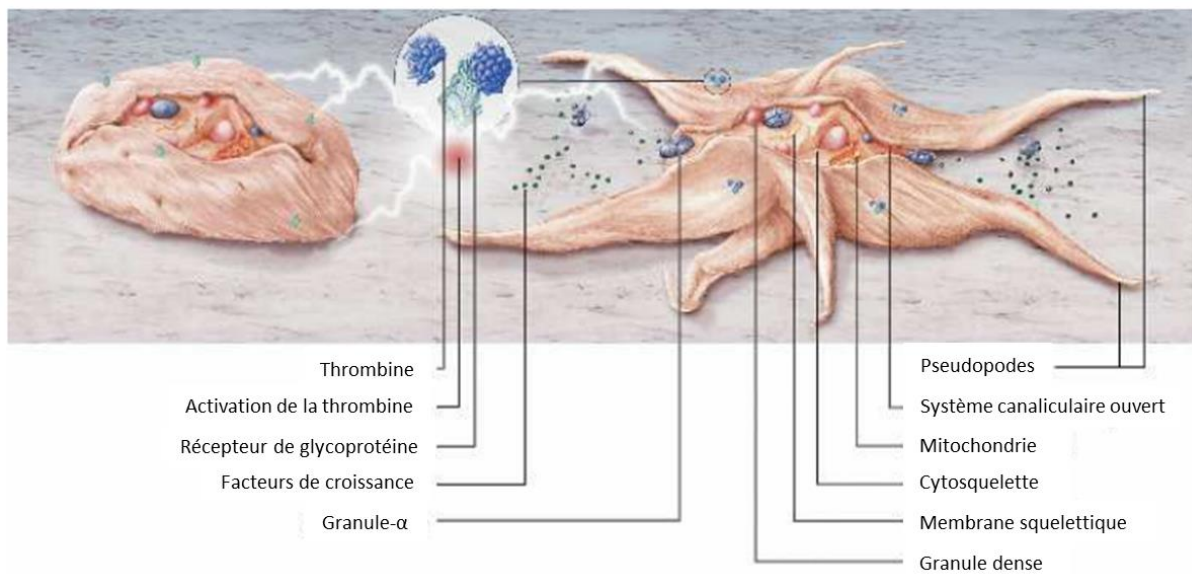


Figure 3. Vue d'ensemble schématique d'une plaquette au repos et activée [3]

a. La membrane plasmique

La membrane plaquettaire se présente sous la forme d'une structure trilaminaire avec des feuillet de composition différente : deux feuillet lipidiques externes et un feuillet interne riche en glycoprotéines. L'espace périplaquettaire, une couche caractéristique de polysaccharides recouvrant la surface externe, permet de capter les facteurs de coagulation. Des phospholipides, présents eux dans la couche interne, assurent le maintien de la stabilité de la surface plasmatique. La surface interne est constituée de microfilaments capables de former

des pseudopodes et d'augmenter la surface d'échange de la plaquette après activation [4]. La membrane plasmique plaquettaire est également le site d'expression de nombreuses molécules protéiques comme des récepteurs de surface pour les ligands circulants ou des radeaux lipidiques, assurant un rôle de signalisation et de communication intercellulaire. Parmi ces marqueurs, on retrouve le CD 36, le CD42b, le CD63, le CD9, le récepteur couplé à la protéine G (RCPG), la glycoprotéine IIb-IIIa ou encore GLUT-3.

b. Les microtubules

Le cytosquelette des plaquettes sanguines est très développé avec notamment un faisceau de microtubules circulaires et des filaments d'actines. Les microtubules se situent en périphérie de la cellule et donnent à la plaquette leur forme de disque [4]. Après activation plaquettaire, leur dépolymérisation entraîne la modification de forme des plaquettes, qui deviennent sphériques.

c. Les canalicules

Les canalicules forment un système canaliculaire connecté à la surface [5]. Ce système correspond à des invaginations internes de la membrane externe au travers du cytoplasme. Ceux-ci permettent à la fois la libération du contenu des granules à l'extérieur et l'endocytose d'autres substances circulantes. Le système canaliculaire facilite également la formation des pseudopodes lors de l'activation plaquettaire [6].

d. Les granules

Au cours de la maturation des mégacaryocytes, et dans une moindre mesure au sein des plaquettes circulantes, la biosynthèse et l'endocytose de protéines entraînent la formation et le conditionnement de populations distinctes de granules de stockage [7]. Les plaquettes contiennent trois types - granules alpha (α), granules denses et lysosomes - dont le contenu est libéré dans la circulation ou transféré à la surface des plaquettes lors de l'activation des plaquettes. Leurs fonctions principales sont de stocker des molécules biologiquement actives, impliquées dans l'initiation de la coagulation ou le recrutement d'autres cellules lors de processus inflammatoires [8].

Les granules α sont les plus majoritaires. On en dénombre entre 50 et 80 par plaquette [7]. Ils contiennent une grande variété de protéines de la coagulation (GpIIb-IIIa, fibrinogène, vWF), de facteurs de croissance et d'inhibiteurs de protéase impliqués dans les mécanismes hémostatiques, l'inflammation, l'athérosclérose, la défense antimicrobienne de l'hôte, l'angiogenèse, la cicatrisation et la tumorigenèse [9].

Les granules γ ou granules denses, estimés entre 3 et 8 par plaquette, stockent une variété de molécules hémostatiquement actives qui sont sécrétées pendant l'activation des plaquettes. On retrouve des catécholamines, la sérotonine, le calcium, l'ADP et l'ATP. [10].

La dernière catégorie est constituée par les granules λ ou lysosomes, contenant un certain nombre d'enzymes hydrolytiques.

B. Les facteurs de croissance

Les facteurs de croissance regroupent un grand nombre de polypeptides, qui sont définis comme des molécules de signal. Ils sont impliqués non seulement dans les

phénomènes de prolifération et différenciation cellulaire mais également dans d'autres processus physiologiques comme la cicatrisation, dont ils coordonnent les différentes étapes à des concentrations minimales, de l'ordre du picogramme.

Un large panel de cellules différentes est capable de synthétiser et sécréter des facteurs de croissance. Après libération, ils sont capables d'agir aussi bien à distance qu'à proximité du lieu où ils ont été sécrétés [11]. Leur action s'effectue après liaison à des récepteurs membranaires spécifiques, induisant la phosphorylation de protéines sur les cellules cibles. La cascade d'activation qui s'en suit dans le cytoplasme jusqu'au noyau aboutit soit à une augmentation de la synthèse protéique, une modification de l'activité ou une prolifération cellulaire.

La multitude de facteurs de croissance existant, leur nomenclature (déterminée soit par l'origine tissulaire, par l'action biologique ou par la cible d'action tissulaire), la multiplicité de leurs actions, leur fréquente coopération et la synthèse d'un même facteur par plusieurs types cellulaires rend ces molécules très confuses.

Les propriétés des facteurs de croissance varient considérablement et suscitent un intérêt particulier via leur participation à la régénération tissulaire [12]–[15] (Tableau 1). On peut considérer que ce sont ces facteurs qui constituent le principe actif des plaquettes dans le cadre de cette régénération tissulaire.

a. Platelet Derived Growth Factor (PDGF)

Le PDGF est le principal agent mitogène du sérum sanguin. Il est rapidement présent au niveau du site de lésion tissulaire et induit de puissants signaux mitogéniques (entraînant la division des neutrophiles, macrophages, fibroblastes et des cellules musculaires lisses) ainsi qu'un chimiotactisme cellulaire [16]–[18]. L'activation des récepteurs par le PDGF stimule le

remodelage tissulaire en stimulant la production des composants de la matrice extracellulaire (fibronectine, protéoglycanes, acide hyaluronique) [16] et participe à la dégradation du collagène en augmentant la synthèse des métalloprotéinases de la matrice [18].

b. Transforming Growth Factor (TGF)

Le TGF- β 1 possède l'activité la plus étendue dans le domaine de la cicatrisation puisqu'il peut moduler l'action ou la production d'autres facteurs de croissance comme le PDGF ou le FGF.

Ce facteur agit à différents niveaux de l'inflammation et de la cicatrisation, notamment en stimulant la migration des cellules inflammatoires (neutrophiles et macrophages) [19], en favorisant la prolifération cellulaire des fibroblastes [20], et en stimulant la synthèse de collagène [18]. Il exerce un effet fondamental sur la matrice extracellulaire en intervenant non seulement dans l'élaboration (activation de la transcription de nombreuses protéines matricielles ainsi que l'expression des MMP (*Matrix Metalloproteinase*) et des TIMP (*Tissue Inhibitor of Metalloproteinase*)) mais aussi dans le remodelage de la matrice extra-cellulaire.

c. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Le VEGF, sécrété durant les phases prolifératives et de remodelage, est un puissant stimulateur de l'angiogenèse. Il permet le maintien de l'intégrité des cellules endothéliales et possède également un potentiel mitogène sur ces cellules endothéliales. Il stimule la chimiotaxie par son pouvoir attractant sur les monocytes [21], [22]. Le recrutement de chondroblastes et ostéoblastes par le VEGF joue aussi un rôle essentiel dans la formation osseuse.

Facteur	Cellules sources	Fonctions	Tissus/cellules cibles
PDGF	Plaquettes, cellules endothéliales, macrophages, cellules musculaires lisses	Mitogène pour les cellules mésenchymateuses et les ostéoblastes ; stimule la chimiotaxie et la mitogenèse dans les fibroblastes/cellules gliales/musculaires lisses ; régule la sécrétion de collagénase et la synthèse du collagène ; stimule la chimiotaxie des macrophages et des neutrophiles	Fibroblastes, myocytes, chondrocytes, ostéoblastes, CSM
TGF-β1	Plaquettes, Macrophages, lymphocytes T, kératinocytes	Stimule la prolifération des cellules mésenchymateuses indifférenciées ; régule la mitogenèse endothéliale, fibroblastique et ostéoblastique ; régule la synthèse du collagène et la sécrétion de collagénase ; régule les effets mitogènes d'autres facteurs de croissance ; stimule la chimiotaxie endothéliale et l'angiogenèse ; inhibe la prolifération des macrophages et des lymphocytes	Endothélium, fibroblastes, monocytes, ostéoblastes
VEGF	Plaquettes, macrophages, kératinocytes, cellules endothéliales	Augmente l'angiogenèse et la perméabilité des vaisseaux ; stimule la mitogenèse des cellules endothéliales	Endothélium
EGF	Plaquettes, macrophages, monocytes	Prolifération des kératinocytes, des fibroblastes ; stimule la mitogenèse des cellules endothéliales	Epithélium, fibroblastes
IGF	Plaquettes, plasma, cellules épithéliales, cellules endothéliales, fibroblastes, ostéoblastes, matrice osseuse	Chimiotactique pour les fibroblastes et stimule la synthèse des protéines ; améliore la formation osseuse par prolifération et différenciation des ostéoblastes	Os, vaisseaux sanguins, peau, fibroblastes
FGF	Plaquettes, macrophages, cellules mésenchymateuses, chondrocytes, ostéoblastes	Favorise la croissance et la différenciation des chondrocytes et des ostéoblastes ; mitogène pour les cellules mésenchymateuses, les chondrocytes et ostéoblastes	Vaisseaux sanguins, myocytes, fibroblastes

Tableau 1. Les principaux facteurs de croissance plaquettaires d'après Foster [23], Pavlovic [24] et Everts [25].

d. Insulin-like Growth Factor (IGF)

L'IGF a une double fonction : il a la capacité d'augmenter la prolifération cellulaire grâce au chimiotactisme pour les cellules endothéliales au niveau de la lésion, et possède aussi un rôle important dans la différenciation de nombreux types cellulaires [12], [26].

Etant présent lors de la phase inflammatoire précoce du traumatisme, il favorise ainsi la prolifération et la migration des fibroblastes. Plus tard, il augmente la synthèse de collagène et de protéoglycanes [27] permettant d'accélérer la cicatrisation.

e. Fibroblast Growth Factor (FGF)

Comme stipulé dans son nom, le FGF agit sur les fibroblastes en activant leur multiplication et favorisant leur migration. Au-delà de ça, il est avant tout un puissant agent angiogénique stimulant la prolifération et la migration des cellules endothéliales [11], [28], [29].

f. Epidermal Growth Factor (EGF)

Le rôle principal de l'EGF se situe au niveau des cellules épidermiques. Il induit la division et la différenciation des kératinocytes, ainsi que la migration et la prolifération des cellules épithéliales et fibroblastes, aboutissant à la ré-épithélialisation et au rétablissement d'une barrière épidermique imperméable [18].

C. Fonctions plaquettaires

a. Rôle dans l'hémostase

Principalement, l'activité plaquettaire est associée à l'initiation de la cascade de coagulation, également connue sous le nom d'hémostase. Les plaquettes sanguines viennent colmater aussi bien les effractions externes liées à une blessure, que les micro-brèches de l'immense réseau vasculaire de l'organisme sanguin. Lors d'une lésion de la paroi vasculaire, les dommages subis par les vaisseaux sanguins font de la surface sous-endothéliale le site principal de l'action plaquettaire, où est établi l'hémostase (Figure 4).

Divers stimuli pro-agrégateurs endogènes et exogènes, appelés agonistes plaquettaires, favorisent l'action de l'adhésion plaquettaire aux surfaces sous-endothéliales. Les récepteurs GPIb-V-IX et GPIa-IIa et les composés sous-endothéliaux comme le vWf et le collagène interagissent les uns avec les autres pour permettre une hémostase primaire au niveau de la paroi du vaisseau endommagé.

La liaison des ligands aux récepteurs membranaires déclenche l'activation plaquettaire. Celle-ci s'accompagne d'un changement de forme des plaquettes qui deviennent sphériques et émettent des pseudopodes. L'augmentation de la concentration intra-cytoplasmique en calcium ainsi que l'activation d'enzymes spécifiques entraînent la contraction du cytosquelette et la libération du contenu en granules.

En concomitance avec les étapes d'activation et de sécrétion, l'agrégation plaquettaire se produit par l'interaction entre un autre récepteur membranaire, GPIIb/IIIa, et son ligand, le fibrinogène. Cela conduit finalement à la formation de l'agrégat plaquettaire, également appelé « clou plaquettaire » ou « thrombus » [30].

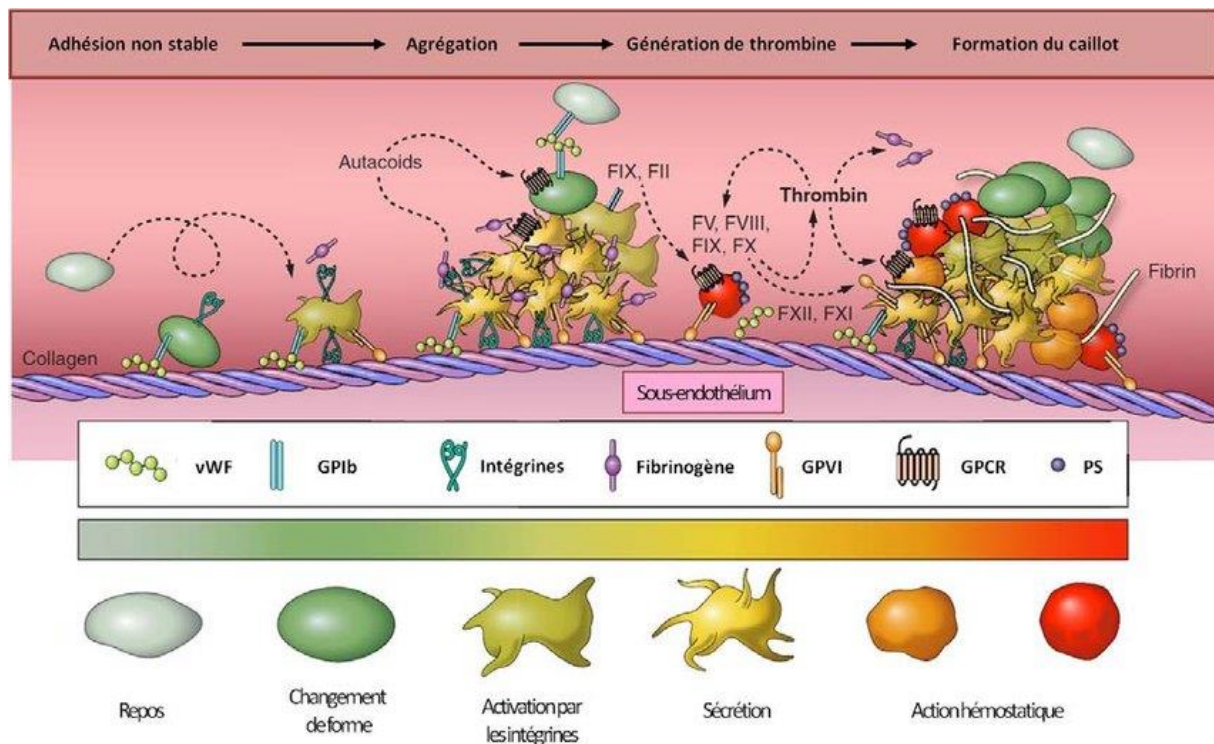


Figure 4. L'hémostase primaire d'après Versteeg et al. [31]

b. Autres fonctions des plaquettes

Cependant, les plaquettes ne sont pas uniquement limitées à un rôle dans la régulation de l'hémostase et de la thrombose. Ce sont des particules sanguines étonnamment multifonctionnelles (Figure 5). Elles sont impliquées dans de nombreux processus physiopathologiques, et jouent un rôle important dans plusieurs pathologies, notamment en favorisant les réponses inflammatoires et immunitaires, en maintenant l'intégrité vasculaire et en contribuant à la cicatrisation des plaies.

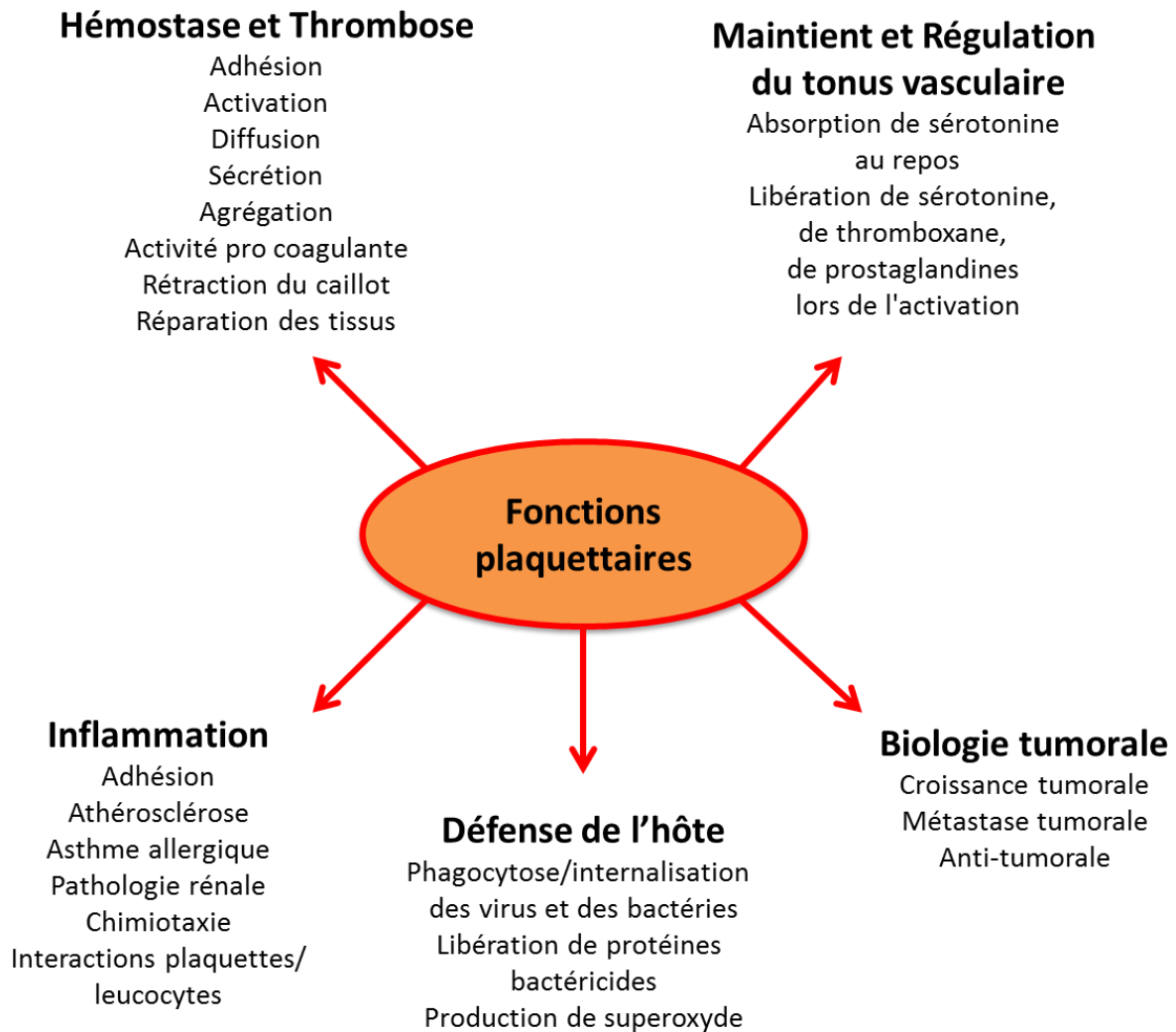


Figure 5. La multifonctionnalité de la plaquette sanguine d'après Harrison et al. [32]

La dégranulation plaquettaire et la libération du contenu des granulations α sont le point de départ des phénomènes de réparation tissulaire. La formation du caillot plaquettaire confère une matrice provisoire, trame de la migration des cellules impliquées durant toute la cicatrisation. Les facteurs de croissance plaquettaires libérés ont un rôle essentiellement chimiotactique, en induisant le recrutement des cellules circulantes, et prolifératif. L'IGF-1 et le PDGF agissent précocement dans la réaction inflammatoire en stimulant la libération des autres facteurs de croissance et en stimulant la prolifération et la migration des fibroblastes. Le TGF- β est un puissant activateur de la production de matrice extracellulaire. Il intervient

dans la phase intermédiaire de l'inflammation et possède un rôle régulateur dans la migration et la prolifération cellulaire. Après la phase inflammatoire, VEGF et HGF agissent en stimulant l'angiogenèse, indispensable dans tout processus de cicatrisation, et le remodelage tissulaire [33].

Les plaquettes libèrent localement et progressivement ces divers facteurs de croissance ainsi que des protéines, favorisant le remodelage tissulaire, la cicatrisation et l'angiogenèse. Bien que ces facteurs semblent indispensables à la cicatrisation tissulaire, beaucoup d'autres non sécrétés par les plaquettes sanguines sont également impliqués et participent à la réparation des tissus lésés. Le TGF α (Transforming growth factor alpha), le KGF (Keratinocyte growth factor), le NGF (Nerve growth factor, ou différentes interleukines (IL1, IL4) rentrent dans cette catégorie.

Outre son action réparatrice, la plaquette aurait également un rôle profond dans la biologie des tumeurs. Un taux élevé de plaquettes est associé à une détérioration plus rapide des patients atteints de cancer [34]. En effet, l'augmentation de production et l'activation plaquettaire continue, résultant de l'inflammation chronique rencontrée dans la pathologie cancéreuse, peuvent contribuer au développement tumoral. La sécrétion de certains agents mitogènes et angiogéniques (PDGF, VEGF, EGF) par les plaquettes stimule l'angiogenèse tumorale. Les plaquettes pourraient alors devenir des cibles potentielles et prometteuses dans la lutte contre la tumorigenèse et le développement de nouvelles thérapies.

Les plaquettes ont un rôle moins bien défini dans la défense de l'hôte contre les infections mais participeraient à l'internalisation de certains micro-organismes infectieux grâce aux communications intercellulaires rendues possibles par différentes chimiokines, facteurs de croissance ou la β -thromboglobuline [35].

Enfin, en tant que marqueurs inflammatoires importants, elles jouent un rôle conséquent dans la promotion de l'athérosclérose et les troubles cardiovasculaires.

III. Le plasma riche en plaquettes

A. Historique et définition

C'est dans le domaine de l'hématologie que le concept de concentrés plaquettaires a vu le jour dans des années 1960. Ce terme fut inventé pour que les hématologues puissent définir le plasma qui avait une numération plaquettaire plus élevée que le sang total circulant. Ce sang riche en plaquettes était principalement utilisé pour les transfusions sanguines chez les personnes souffrant de thrombopénie profonde induite par aplasie médullaire, une leucémie aiguë ou une perte de sang importante lors d'une intervention chirurgicale de longue durée [36]. C'est ce même concentré plasmatique plaquettaire qui sera par la suite appelé plasma riche en plaquettes [37].

A partir des années 1980, les concentrés plaquettaires ont commencé à être utilisés lors d'interventions chirurgicales pour leurs propriétés hémostatiques ainsi que pour le potentiel d'adhérence de la fibrine [38]. En 1987, le Dr Ferrari a décrit le premier cas de transfusion autologue de concentré plaquettaire en chirurgie cardiaque, permettant d'éviter l'utilisation de concentrés obtenus de différents donneurs. Le caractère autologue assure une meilleure biocompatibilité et biodégradabilité, limitant les phénomènes de nécroses et de fibroses [39], et diminue aussi le risque de transmission de maladies infectieuses [40].

De par ses nombreuses propriétés aidant à la fermeture de la plaie, à la réduction de l'inflammation et à l'augmentation de la croissance de nouvelles cellules, les procédures les plus courantes dans lesquelles le PRP a été utilisé étaient la chirurgie parodontale, la chirurgie maxillo-faciale, la chirurgie esthétique et la greffe de peau.

La première utilisation documentée du PRP autologue pour les propriétés régénératives des plaquettes date de 1998, lorsque Marx utilisa le PRP pour créer une matrice dans la reconstruction osseuse de la mandibule [41]. Cette étude clinique marquera une étape

importante dans l'utilisation du PRP et sera le point de départ d'un véritable engouement pour les concentrés plaquettaires autologues. Dans la suite de ses travaux, Marx définira pour la première fois le plasma riche en plaquettes « comme une suspension de plaquettes dans du plasma, caractérisée par une concentration plaquettaire supérieure à la concentration plaquettaire du sang total collecté pour l'obtenir » [42].

En 2001, au vu de son expérience clinique et ses premiers résultats, Marx déclare qu'une amélioration de la régénération des os et des tissus mous peut être obtenue après une injection de 5 mL de PRP à une concentration plaquettaire de 1000 G/L. Le PRP obtenu contient approximativement 5 milliards de plaquettes et possède une concentration plaquettaire 2,5 à 6,6 fois plus élevée que la concentration initiale du sang total [14].

En 2004, il confirme qu'une réponse cellulaire satisfaisante est atteinte lorsque la concentration en plaquettes est 4 à 5 fois supérieure à la numération plaquettaire moyenne. Le PRP doit contenir 1 million de plaquettes/ μ L mesurées dans 6 mL de plasma pour être considéré comme « PRP thérapeutique » [43].

Il n'existe à ce jour aucune étude contredisant la définition qu'a fait Marx du PRP, bien qu'aucune concentration optimale de plaquettes dans le PRP n'a encore été établie.

D'autres protocoles d'utilisation cliniques ont depuis fait leur apparition, aboutissant à une simplification mais aussi une diversification des techniques de production et à l'apparition de concentrés plaquettaires sous de nouvelles formes, notamment sous forme de matrice ou de gel.

B. Obtention

Dans la pratique, le PRP est obtenu selon 2 méthodes de préparation distinctes en fonction du matériel utilisé :

❖ obtention de PRP à partir de matériel de laboratoire :

Le PRP est obtenu par manipulation du sang exposé à l'environnement extérieur. Différents matériaux entrent en contact avec le sang lors de la production, comme des tubes ou des pipettes, il convient donc de s'assurer de l'absence de contamination microbienne après manipulation. Cependant, certains fabricants mettent un point d'honneur à rappeler l'usage à visée uniquement diagnostique de certains dispositifs. En effet, les tubes de prélèvement souvent utilisés dans la préparation de PRP sont régis par la directive européenne CE 98/79, réglementant les dispositifs à visée diagnostique, et ne sont pas prévus pour intervenir dans un processus thérapeutique avec ré-injection au patient (Annexe 1) ;

❖ obtention de PRP à partir de dispositifs médicaux prévus à cet effet :

Le sang est isolé de son environnement. Ce procédé est possible grâce au développement de dispositifs médicaux par les industriels, qui permettent au sang de ne pas être exposé à une contamination extérieure du prélèvement à l'injection. On parle de fabrication en système semi-ouvert, voire système clos pour quelques dispositifs.

Dans les deux cas, le PRP est obtenu après simple centrifugation du sang total. Les composants du sang (érythrocytes, leucocytes et plaquettes) sont séparés du plasma selon leurs densités, grâce au processus de centrifugation différentielle où la force d'accélération est ajustée pour faire sédimenter uniquement certains constituants cellulaires [44]. De façon théorique, on retrouve de bas en haut en fonction de la densité des éléments : les érythrocytes, les leucocytes, puis les plaquettes. Le PRP est obtenu par isolement de la phase plasmatique, contenant entre autres les plaquettes sanguines (Figure 6).

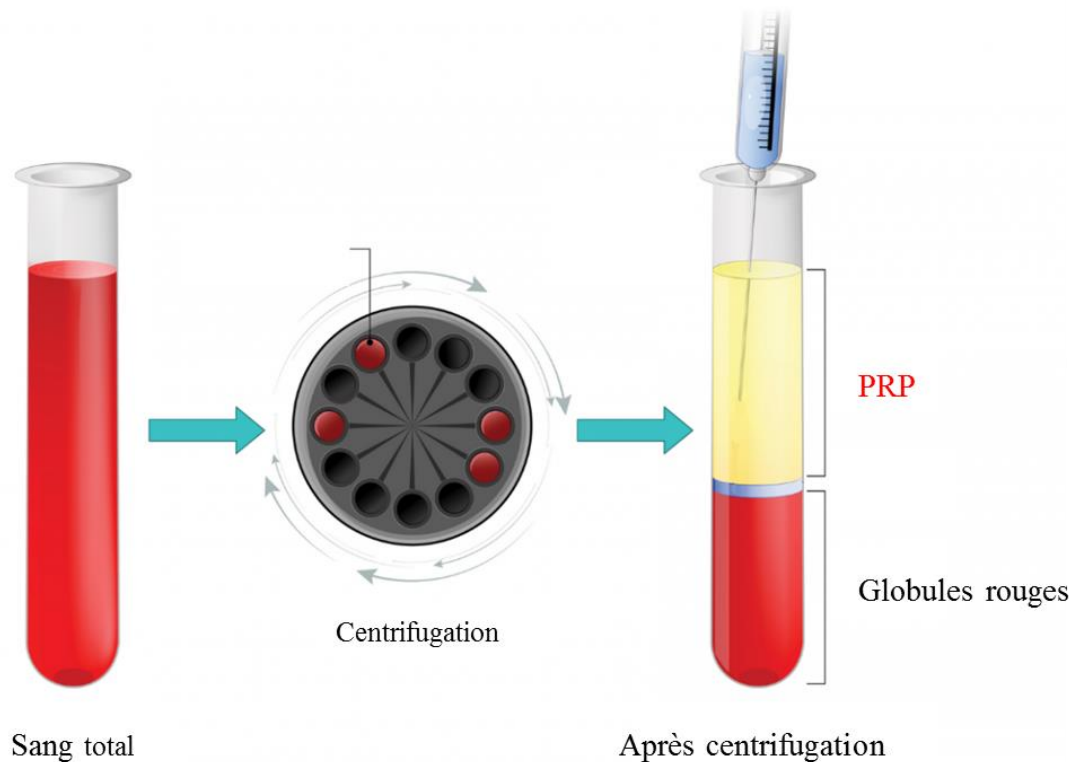


Figure 6. Obtention du PRP

Le sang peut être recueilli dans un tube, une seringue ou une poche selon les méthodes, après un prélèvement normal dans le pli du coude. Les volumes de sang prélevés sont faibles, entre 8 et 180mL selon les méthodes [45].

Une anticoagulation du sang ponctionné est nécessaire pour la préparation d'un PRP. L'anticoagulant utilisé doit préserver l'intégrité plaquettaire et maintenir la viabilité des plaquettes. C'est pourquoi les anticoagulants les plus utilisés sont les anticoagulants citratés comme le citrate de sodium ou l'ACD-A. Au contraire, certains sont à éviter comme l'EDTA qui induit la fragmentation des plaquettes [46].

Selon les méthodes de préparation, une centrifugation simple ou double est réalisée pour l'obtention d'un PRP. La seconde centrifugation est souvent réalisée dans le but

d'obtenir une meilleure pureté plaquettaire, au détriment du nombre de plaquettes isolées. Les paramètres de centrifugations sont à la discrétion des fabricants et ne peuvent pas être modifiés par l'utilisateur.

Après récupération du PRP et avant administration, les plaquettes peuvent être activées ou non. Certaines techniques de préparation de PRP préconisent l'activation des plaquettes avant la délivrance du PRP pour garantir que les facteurs bioactifs contenus dans les granules α soient directement sécrétés et plus facilement disponibles. Les méthodes d'activation sont diverses et les plus courantes sont l'ajout de chlorure de calcium, de thrombine ou de collagène. La mise en contact des plaquettes au verre permet également l'activation plaquettaire et est souvent utilisée en complément de l'ajout d'un agent agrégeant. En revanche, d'autres utilisateurs suggèrent que l'activation naturelle via l'interaction avec le collagène du patient représente une meilleure voie [47]. De plus, les plaquettes ont une rapide capacité à libérer les granules après activation, puisque environ 70% du contenu est sécrété dans les dix premières minutes [42]. Les conséquences biologiques d'une activation exogène des plaquettes sur les tissus cibles ne sont également encore pas clairement établies.

Le PRP est administré la plupart du temps sous forme de suspension, mais peut également être transformé sous forme de « gel ».

Depuis les années 2000, une diversification des méthodes de production a vu le jour :

- ❖ ajout de divers anticoagulants,
- ❖ centrifugation sanguine conventionnelle ou double centrifugation,
- ❖ activation exogène ou endogène des plaquettes,
- ❖ application/injection sous forme de suspension ou de gel.

La méthodologie ne cesse toujours d'évoluer et il n'existe toujours aucun consensus sur la préparation des PRP.

C. Les dispositifs médicaux

Devant l'absence de réel encadrement de la pratique et surtout un marché en pleine expansion, les industriels se sont intéressés à la préparation du PRP.

En effet, un travail effectué sur les dispositifs médicaux autorisés pour la préparation de PRP dans le domaine de la médecine régénérative nous a permis de dénombrer à ce jour pas moins de 50 dispositifs médicaux disponibles sur le marché mondial pour la production de PRP autologue (« Technical and biological review of authorized medical devices for platelets-rich plasma preparation in the field of regenerative medicine » – J.Magalon, T.Brandin, P.Francois – Platelets, 2021) (Annexe 2) [45]. Notre revue technique distingue 3 catégories de dispositifs médicaux en fonction du dispositif utilisé pour le recueil et la centrifugation du prélèvement sanguin :

- ❖ une première catégorie correspond aux dispositifs sous forme de tubes sous vide. Ils contiennent déjà un anticoagulant et sont directement placés dans la centrifugeuse après recueil du sang. Ces dispositifs peuvent eux-mêmes être classés en 2 sous-catégories en fonction de la présence ou non d'un gel de séparation, qui créera une séparation physique entre le plasma et les érythrocytes après centrifugation ;

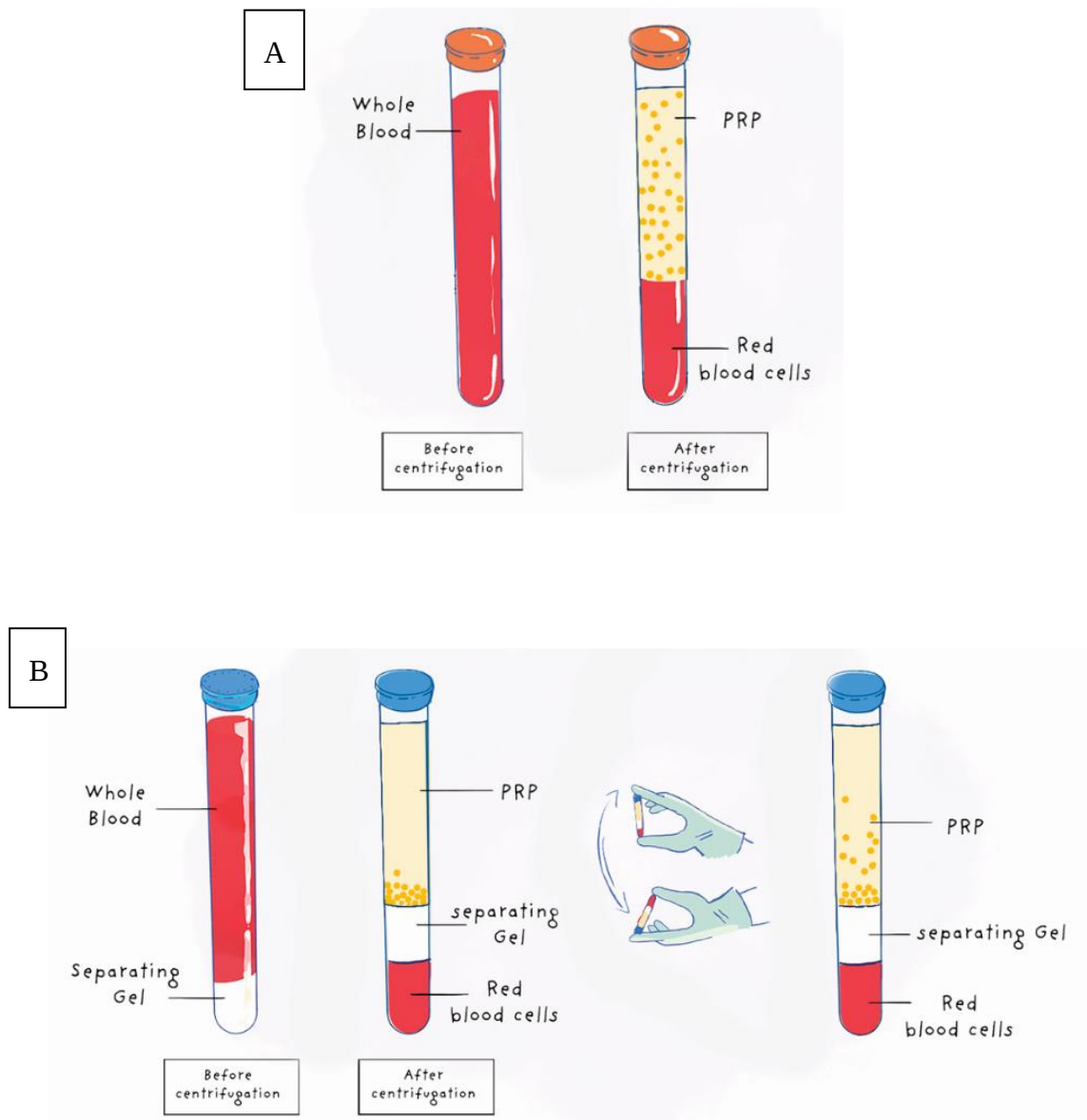


Figure 7. Dispositifs médicaux sous forme de tubes permettant la préparation de PRP. (Annexe 2)

A) Tube sans gel séparateur avant et après centrifugation.

B) Tube avec gel séparateur avant et après centrifugation

- ❖ la seconde catégorie correspond aux dispositifs sous forme de seringues. Celles-ci doivent être remplies d'anticoagulant au préalable du prélèvement. Nous distinguons 3 sous-types de méthodes :

- un système où la seringue peut directement être placée dans une centrifugeuse,

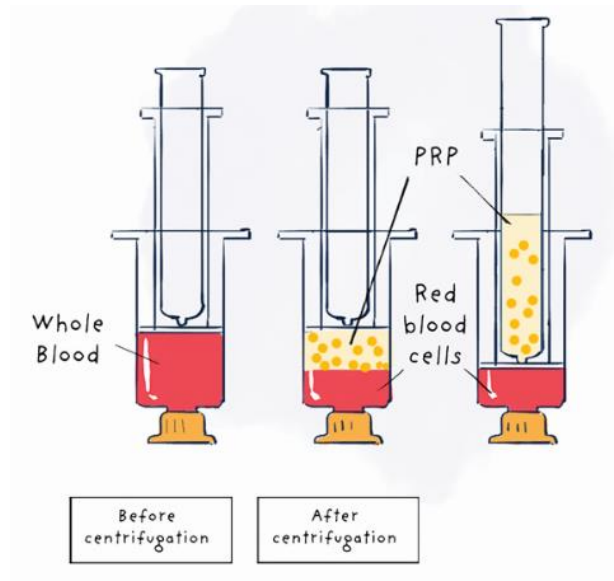


Figure 8. Dispositif médical sous forme de seringue permettant la préparation de PRP avec centrifugation immédiate (Annexe 2)

- un système où le contenu de la seringue est transféré dans un dispositif secondaire à usage unique qui sera placé dans une centrifugeuse,

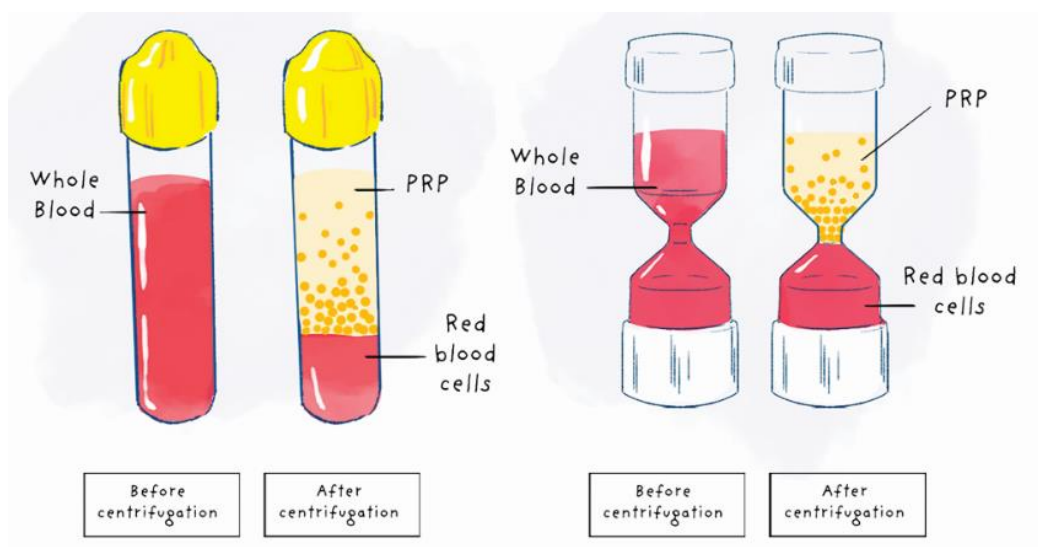


Figure 9. Dispositifs médicaux secondaires permettant la préparation de PRP (Annexe 2)

- et un dernier, où la seringue est reliée à un dispositif automatisé qui procédera à la centrifugation ;

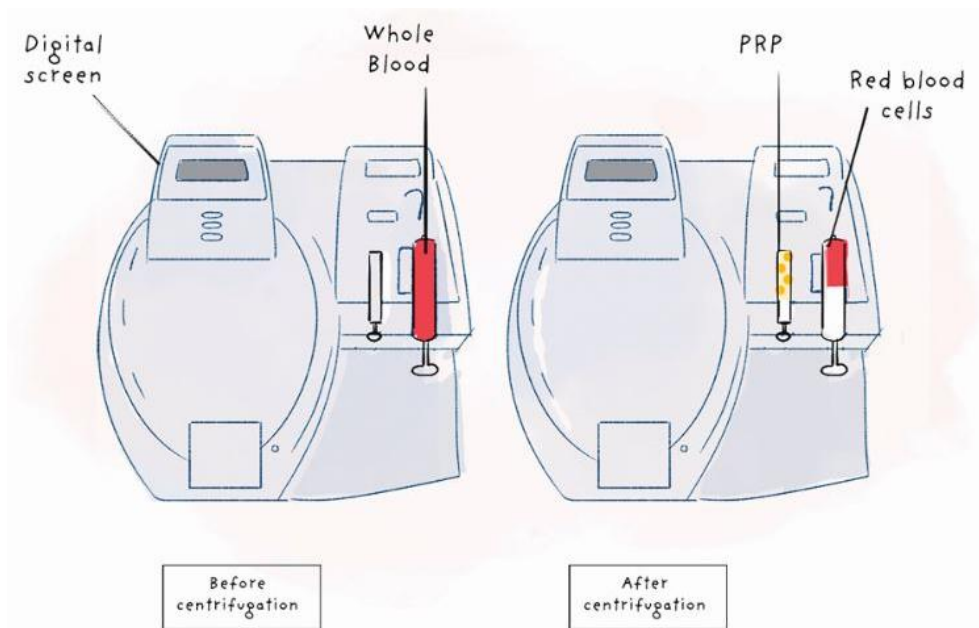


Figure 10. Automate de préparation de PRP (Annexe 2)

- ❖ la troisième catégorie correspond aux prélèvements réalisés au sein d'une poche, préalablement anti-coagulée, et directement placé dans une centrifugeuse.

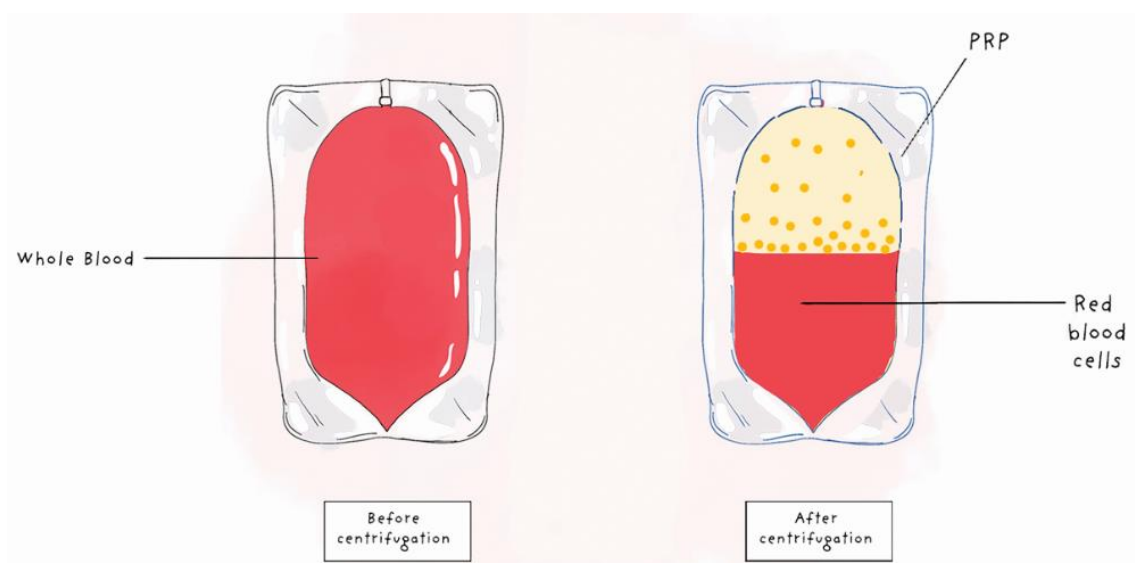


Figure 11. Dispositif sous forme de poche permettant la préparation de PRP (Annexe 2)

Tous les dispositifs possèdent leurs propres caractéristiques techniques. Ils sont à l'origine d'une grande variabilité biologique des PRP obtenus. En effet, la méthode de prélèvement, le choix de l'anticoagulant, la forme du dispositif médical utilisé, la force, la durée et le nombre de centrifugation, l'intervention humaine ou l'automatisation, l'activation exogène des plaquettes ou non, sont autant de paramètres pouvant faire fluctuer les caractéristiques biologiques du produit final. La capacité à collecter et concentrer les plaquettes diffèrent donc considérablement d'un dispositif à un autre.

En fonction du dispositif utilisé pour la préparation, nous avons constaté que la dose de plaquettes récupérée et injectée au patient peut varier de 300 millions à plus de 12 milliards, soit un facteur multiplicateur de 40 entre les extrêmes (Annexe 2) [45].

D'autre part, le volume prélevé, la méthode de prélèvement, le matériel et l'anticoagulant utilisé sont des facteurs propres à chaque technique de préparation. Ils possèdent au même titre que les dispositifs médicaux un impact sur le PRP obtenu et sont également à l'origine de variations biologiques sur le produit final.

Les dispositifs médicaux destinés à la préparation de PRP possèdent cependant de nombreux avantages, dont le principal est d'assurer une préparation reproductible d'un patient à un autre avec un dispositif donné. En outre, la fabrication en système fermé ou semi-ouvert, avec très peu de contact avec l'environnement extérieur, permet une sécurité renforcée d'un point de vue microbiologique.

IV. Classifications

La principale limite dans le domaine d'application du PRP est que les utilisateurs utilisent une multitude de formulations de PRP obtenues par différentes méthodes, avec des compositions et donc des caractéristiques différentes. Il existe alors un risque que des traitements potentiellement bénéfiques soient rejetés comme non efficaces simplement parce que des préparations sous-optimisées ont été utilisées par certains praticiens. Les résultats pourraient donc être différents en fonction du produit utilisé, bien qu'il s'agisse toujours de PRP. Ces écarts entre préparations ont entraîné des effets cliniques différents, amenant parfois à des résultats contradictoires lors des études.

De plus, à la grande variabilité biologique entre les produits s'ajoute la rareté des données fournies sur la méthode d'obtention et la composition des PRP. En effet, dans la course aux résultats cliniques, des centaines d'essais cliniques ont été lancés sans caractérisation complète des PRP et optimisation des préparations. Malheureusement, cette précipitation pour traiter les patients s'est produite au détriment de la compréhension scientifique de base des physiopathologies sous-jacente et de la composition des préparations de PRP. Les essais cliniques sont lancés sans une connaissance complète de la composition qualitative et quantitative du PRP, des méthodes d'administration optimales et sans compréhension scientifique complète des mécanismes par lesquels il peut être bénéfique pour le patient.

Une analyse des protocoles de préparation et de la composition du PRP utilisés dans les essais cliniques pour le traitement des maladies musculo-squelettiques, a montré que seulement 10 % des études avaient fourni des rapports complets comprenant une description claire du protocole de préparation. De plus, seulement 16% des études fournissent des mesures quantitatives sur la composition du produit final [48].

Des groupes d'experts et des sociétés savantes ont alors proposé des classifications afin de mieux caractériser et classer les préparations issues des nombreuses techniques disponibles sur le marché. Ces systèmes de classification rapportent les paramètres les plus pertinents pour l'utilisation de PRP.

A. Classification de Dohan Ehrenfest

Les premiers à avoir proposé une classification sont l'équipe de Dohan Ehrenfest en 2018 [49]. En reconnaissant que différentes variables dans la préparation peuvent influencer l'effet thérapeutique, ils établissent une classification tenant compte de deux paramètres de base : la présence ou l'absence de leucocytes dans le PRP, et l'architecture de la fibrine. Cette séparation entre préparations a abouti à quatre principaux sous-types de PRP :

- ❖ « Leucocyte-poor or pure platelet-rich plasma (P-PRP) » : ces préparations contiennent un faible taux de leucocytes et un réseau de fibrine de faible densité. Elles peuvent être utilisées sous forme de solutions liquides ou de gel,
- ❖ « Leucocyte- and platelet-rich plasma (L-PRP) » : préparations contenant une valeur élevée de leucocytes mais toujours avec un réseau de fibrine de faible densité après activation. On peut également retrouver des préparations finales sous forme de solutions injectables ou de gel,
- ❖ « Leucocyte-poor or pure platelet-rich fibrin (P-PRF) concentrates » : préparations uniquement disponibles sous forme de gel avec un réseau de fibrine de haute densité, et un faible taux de leucocytes,

- ❖ « Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) concentrates » : préparations sous forme de gel uniquement, avec un réseau de fibrine de haute densité et des valeurs élevées de leucocytes.

Cette première classification très simple établit les bases de la distinction entre les différentes méthodes de préparations et les produits obtenus. Bien que ce système présente plusieurs avantages, il n'est pas applicable pour la plupart des applications orthopédiques non opératoires en raison de l'utilisation limitée de la fibrine. De plus, elle ne prend en compte que très peu de valeurs quantitatives.

B. Classification PAW

En 2010, DeLong et al. [50] décrivent la classification PAW. Celle-ci est basée essentiellement sur les trois composants suivants :

- ❖ « Platelet », le nombre absolu de plaquettes,
- ❖ « Activation », la façon dont les plaquettes sont activées,
- ❖ et « White blood cells », la présence ou non de leucocytes.

La quantité de neutrophiles présents dans la composition du PRP ayant été jugée importante par les auteurs, une sous-catégorie a été créée (Figure 12).

Les principaux facteurs permettant la classification sont donc :

- ❖ la concentration plaquettaire en plaquettes par millilitres, classant le PRP de P1 (concentration inférieure ou égale à la concentration sanguine initiale) à P4 (concentration supérieure à 1 250 000 plaquettes/ μ L),
- ❖ la teneur totale en leucocytes (et neutrophiles),

- A : concentration leucocytaire supérieure à la concentration sanguine initiale,
 - B : concentration leucocytaire inférieure ou égale à la concentration sanguine initiale,
 - α : concentration en neutrophiles supérieure à la concentration sanguine initiale,
 - β : concentration en neutrophiles inférieure ou égale à la concentration sanguine initiale,
- ❖ la méthode d'activation, avec une notation « X » lorsqu'une activation exogène était utilisée, peu importe la méthode.

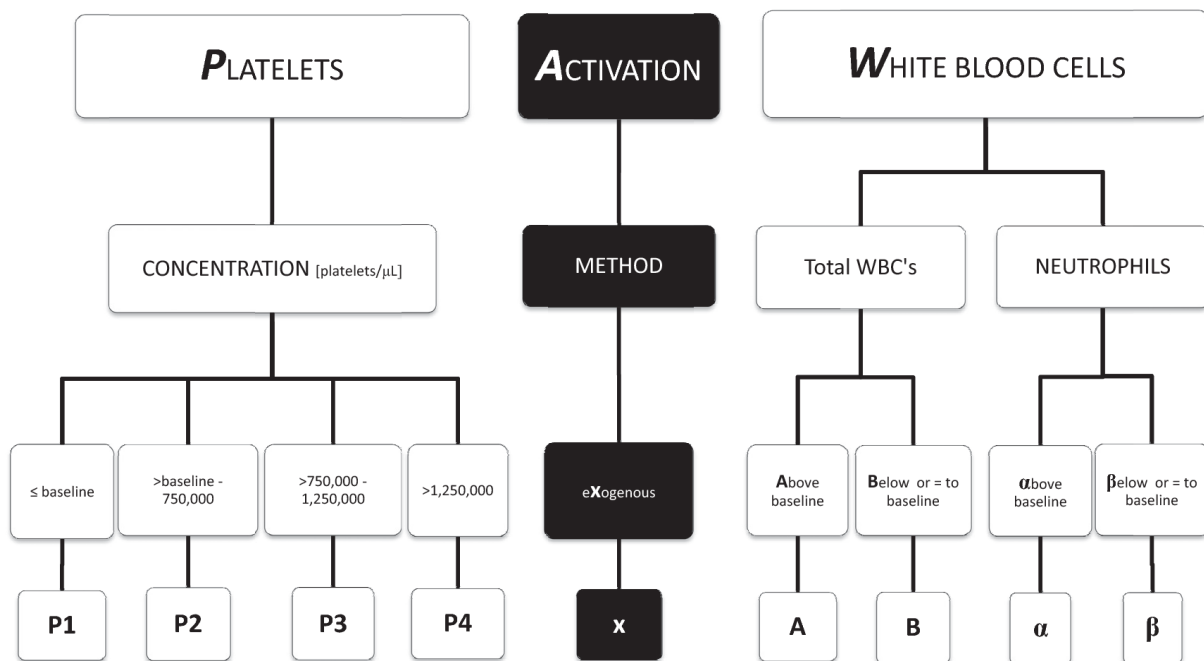


Figure 12. La classification PAW. [50]

Les auteurs introduisent ici une donnée importante, la concentration plaquettaire finale obtenue. Cette classification établit une codification relativement précise en fonction de la

quantité de plaquettes, mais les leucocytes restent quantifiés de façon succincte par rapport à la concentration dans le sang total (plus ou moins la valeur de base dans le sang).

C. Classification de Mishra

Comme DeLong et al. avec la classification PAW, Mishra et al. [51] ont publié une classification prenant en compte la concentration plaquettaire, la quantité de leucocytes et l'activation exogène par un agoniste ou non. La différence réside dans le classement des paramètres et des bornes définis (Tableau 2).

Ils ont ainsi identifié quatre types de PRP en fonction de la concentration leucocytaire et de la présence ou l'absence d'activation endogène. Deux sous-types, A et B, viennent s'ajouter en fonction de la concentration plaquettaire retrouvée :

- ❖ les Type 1 et Type 2 contiennent une concentration leucocytaire accrue par rapport à la concentration sanguine initiale. Cependant, le Type 2 est activé de façon exogène par un agoniste plaquettaire tandis que le Type 1 ne l'est pas ;
- ❖ les Type 3 et Type 4 possèdent une concentration en leucocytes inférieure comparée à la concentration sanguine initiale. Le Type 4 a subi une activation exogène, alors que le Type 3 n'est pas activé ;
- ❖ le sous-type A contient une concentration plaquettaire augmentée supérieure ou égale à cinq fois la concentration plaquettaire du sang total. Le sous-type B possède une concentration en plaquettes augmentée inférieure à cinq fois la concentration sanguine initiale.

Type	White Blood Cells	Activated?
1	Increased over baseline	No
2	Increased over baseline	Yes
3	Minimal or no WBCs	No
4	Minimal or no WBCs	Yes
	A: $>5\times$ platelets	
	B: $<5\times$ platelets	

Tableau 2. La classification de Mishra.

La principale faiblesse de ces dernières classifications réside dans l'absence d'évaluation de la teneur en érythrocytes au sein du PRP. Celles-ci aboutissent finalement à peu de combinaisons différentes, ne reflétant pas assez bien l'hétérogénéité des préparations obtenues selon les divers protocoles.

De plus, la classification des globules blancs et des neutrophiles dans les catégories « au-dessus de la ligne de base » et « en dessous de la ligne de base » peut représenter une simplification excessive de l'impact des globules blancs et des neutrophiles sur l'activité et l'efficacité du PRP.

D. Classification PLRA

Mautner et al. [52] se sont intéressés aux potentiels effets néfastes de la présence de globules rouges dans les préparations de PRP. Les auteurs recommandent ainsi de détailler la présence ou l'absence d'érythrocytes dans la formulation finale. Par conséquent, la classification PLRA signale la présence d'un taux de globules rouges supérieur à 1% par la notation « R+ ». Il en est de même pour les leucocytes avec la notation « L+ » lorsqu'ils représentent plus de 1% des éléments figurés du sang. La classification reprend également la

quantité de plaquettes ainsi que l'activation ou non des plaquettes, mais intègre pour la première fois le volume total de PRP injecté (Tableau 3).

		Criteria		Final Score
P	Platelet count	_____ P	_____ M	
		Volume injected	Cells/ μ L	
L	Leukocyte content*	>1%	+	
		<1%	—	
R	Red blood cell content	>1%	+	
		<1%	—	
A	Activation [†]	Yes	+	
		No	—	

Tableau 3. La classification PLRA

E. Classification DEPA

L'équipe de Magalon et al. [53] introduisent en 2016 deux nouveaux concepts permettant l'analyse des formulations de PRP. Le premier est l'efficacité de production du système, qui correspond à la proportion de plaquettes récupérées à partir du sang total. Le second est la pureté plaquettaire du PRP, établi par le rapport de la quantité de plaquettes sur la quantité totale d'éléments figurés du sang au sein du PRP (Tableau 4).

Les paramètres sélectionnés pour la classification sont les suivants :

- ❖ la Dose de plaquettes, classant les PRP de A (> 5 milliards de plaquettes) à D (< 1 milliards de plaquettes),
- ❖ l'Efficacité de production, variant de A (> 90%) à D (< 30%),
- ❖ la Pureté plaquettaire, allant de A (> 90% de plaquettes) à D (< 30%),
- ❖ l'Activation ou non, et l'agoniste utilisé.

	A	B	C	D
Dose de plaquettes injectées	$> 5 \times 10^9$	3 à 5×10^9	1 à 3×10^9	$< 1 \times 10^9$
Efficacité de production	$> 90\%$	70 à 90%	30 à 70%	$< 30\%$
Pureté du PRP	$> 90\%$	70 à 90%	30 à 70%	$< 30\%$
Activation	Oui ou non ? par quelle méthode ?			

Tableau 4. La Classification DEPA

Cette classification, avec l'ajout de facteurs d'analyse de la préparation de PRP, apporte des éléments nouveaux de comparaison entre les préparations issues de fabricants différents et une nouvelle approche sur la composition des PRP.

F. Classification MARSPILL

En 2017, Lana et al. [54] décrivent un système de classification nommé MARSPILL (*Method, Activation, Red blood cell, Spin, Platelet number, Image guidance, Leucocytes concentration, Light activation*).

Les auteurs incluent quatre paramètres n'apparaissant pas dans les classifications précédemment proposées (Tableau 5) :

- ❖ la méthode de préparation du PRP : obtenu de façon automatisée avec un dispositif (M), ou selon un protocole « fait main » (H) (*Homemade*),
- ❖ le nombre de centrifugation lors de la préparation : une unique centrifugation (Sp1) ou deux centrifugations (Sp2) (*Spin*),
- ❖ l'utilisation (G+) ou non (G-) de l'imagerie pour identifier le bon site d'injection (*Guided*),
- ❖ la photosensibilisation du PRP par la lumière : réalisée (A+) ou non (A-).

Une limite de cette classification est l'inclusion de certains paramètres, comme le guidage par imagerie et la photosensibilisation, qui sont uniquement pertinents dans certains cadres cliniques précis et ne sont finalement que très peu adoptés en pratique courante.

Critère	Type	Notation
Methode	Handmade	H
	Machine	M
Activation	Activated (A+)	A+
	Not activated	A-
Red blood Cells	Rich	RBC-R
	Poor	RBC-P
Spin	One spin	Sp1
	Two spins	Sp2
Platelet number (folds basal)	Between 2 and 4	PL 2-4
	Between 4 and 6	PL 4-6
	Between 6 and 8	PL 6-8
	Between 8 and 10...	PL 8-10...
Image guided	Guided	G+
	Not guided	G-
Leucocyte concentration	Rich	Lc-R
	Poor	Lc-P
Light activation	Activated	A+
	Not activated	A-

Tableau 5. La classification MARSPILL

G. Classification de l'ISTH

A l'image de certaines classifications existantes, un comité scientifique d'experts de l'ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) propose en 2018 un système classant les PRP en quatre catégories en fonction du pourcentage de leucocytes et de globules rouges dans la préparation finale [55] :

- ❖ PRP : si la préparation contient moins de 1% de leucocytes et moins de 10% d'érythrocytes,
- ❖ Red-PRP : lorsque la préparation contient moins de 1% de leucocytes mais plus de 10% d'érythrocytes,
- ❖ L-PRP : si l'on retrouve plus de 1% de leucocytes dans la préparation, et moins de 10% d'érythrocytes,
- ❖ Red-L-PRP : il s'agit d'un PRP ayant plus de 1% de leucocytes et plus de 10% d'érythrocytes.

A ces quatre types de PRP viennent s'ajouter trois autres paramètres permettant de classer les PRP d'un même type en sous-catégories : l'activation plaquettaire classée de I à III, la concentration plaquettaire allant de A ($< 900\,000\ \mu\text{L}^{-1}$) à C ($> 1\,700\,000\ \mu\text{L}^{-1}$), et la méthode de préparation classée de 1 à 3 (Tableau 6).

Classe	Leucocytes ≥ 1%	Globules rouges ≥ 10%	Activation	Concentration plaquettaire (μL^{-1})	Méthode de préparation
PRP	-	-	I : sans activation	A : $< 900.10^3$	1 : Techniques de centrifugation gravitationnelle
Red-PRP	-	+	<u>ou</u>	<u>ou</u>	<u>ou</u>
L-PRP	+	-	II : avec activation	B : 900- 1700. 10^3	2 : Séparateurs de cellules standard
Red-L-PRP	+	+	<u>ou</u>	<u>ou</u>	<u>ou</u>
			III : préparation congelée décongelée	C : $> 1700 \times 10^3$	3 : Technologie de filtration sélective autologue

Tableau 6. La classification de l'ISTH

H. Classification du Consensus d'experts

Pour finir, en décembre 2020, une nouvelle classification basée sur une simplification de la notation et des paramètres facilement mesurables a été établit par un comité d'experts (Tableau 7) [56]. Elle se présente sous la forme d'une séquence de six chiffres regroupés par paires indiquant les paramètres de composition plaquettaire, de pureté et d'activation : N_1N_2 - N_3N_4 - N_5N_6 .

Les chiffres N_1 et N_2 indiquent la composition plaquettaire : N_1 correspond à la concentration plaquettaire dans le sang total et N_2 à la concentration retrouvée dans le PRP (exemple : 2 = 200000 – 300000 plaquettes/ μL , ou 4 = 400000 – 500000 plaquettes/ μL). Ces données permettent à la fois d'obtenir les concentrations plaquettaires mais aussi le rapport de concentration.

La paire N_3 et N_4 indiquent la pureté du PRP, avec le chiffre N_3 se référant à l'absence (0) ou à la présence (1) d'érythrocytes et N_4 à la concentration de leucocytes (0, 1, 2, 3... sur le même principe que la concentration plaquettaire).

Enfin, les chiffres N₅ et N₆ font référence à l'activation. N₅ indique si l'activation est endogène (0) ou exogène (1). N₆ mentionne l'ajout de calcium pour l'activation (0 = non, 1 = oui).

Numéro 1 (N ₁)	Concentration plaquettaire dans le sang	0 = 0 – 100 000 plaquettes/μL 1 = 100 000 – 200 000 plaquettes/μL 2 = 200 000 – 300 000 plaquettes/μL 3 = 300 000 – 400 000 plaquettes/μL 4 = 400...
Numéro 2 (N ₂)	Concentration plaquettaire dans le PRP	0 = 0 – 100 000 plaquettes/μL 1 = 100 000 – 200 000 plaquettes/μL 2 = 200 000 – 300 000 plaquettes/μL 3 = 300 000 – 400 000 plaquettes/μL 4 = 400...
Numéro 3 (N ₃)	Erythrocytes dans le PRP	0 = absence (< 1x10 ⁶ /μL) 1 = présence (> 1x10 ⁶ /μL)
Numéro 4 (N ₄)	Leucocytes dans le PRP	0 = Moins que la concentration sanguine initiale (baseline) 1 = 1,01 à 2x baseline 2 = 2,01 à 3x baseline 3 = 3,01 à 4x baseline 4 = 4,01 à 5x baseline 5 = > 5x baseline
Numéro 5 (N ₅)	Activation exogène	0 = Non (endogène) 1 = Oui
Numéro 6 (N ₆)	Adjonction de calcium	0 = Non 1 = Oui

Tableau 7. La classification du consensus d'experts

Les auteurs précédents ont tous suggéré un système de classification différent, chacun prenant en compte des caractéristiques biologiques jugés primordiaux pour une caractérisation complète du PRP injecté (Tableau 9). L'objectif de ces travaux est de promouvoir une standardisation dans la notation des PRP afin de faciliter l'interprétation de résultats et la synthèse des études cliniques. Toutefois, aucune d'entre elles n'a été adoptée universellement par les médecins ou ne fait l'objet d'une utilisation générale à ce jour. Bien que ces classifications soient essentielles, elles viennent aussi ajouter un nouveau niveau

d'hétérogénéité, créant parfois plus de confusion que la clarification attendue dans le domaine du PRP (Tableau 8). Il semble que la caractérisation et le contrôle qualité du produit final nécessaire à la mise en œuvre des classifications soient longs et coûteux pour les médecins, ce qui pourrait en partie expliquer leur faible adhésion dans la pratique quotidienne.

A	Préparation à l'aide d'un dispositif médical, en 1 seule centrifugation, avec une activation plaquettaire exogène au chlorure de calcium (CaCl ₂)			
	Milieu	Concentration plaquettaire (10 ³ /μL)	Concentration leucocytaire (10 ³ /μL)	Concentration érythrocytaire (10 ⁶ /μL)
	Sang total	197	5,71	4,22
	PRP	288	0,22	0,01

B	Classification	Notation
	PAW	P2-X-B
	Mishra	Type 2B
	PLRA	P0,3M ; L- ; R+ ; A+
	DEPA	BCA
	MARSPILL	M A+ RBC-P Sp1 PL0-2 G- Lc-P A-
	ISTH	PRP IA1
	Consensus d'experts	1-2-0-0-1-1

Tableau 8. Exemple de notations d'un PRP selon les classifications disponibles.

A) Caractéristiques d'un PRP (obtention, activation, données quantitatives).

B) Différentes notations du PRP selon les classifications

Caractéristiques biologiques			PAW	Mishra	PLRA	DEPA	MARSPILL	ISTH	CONSENSUS
SANG	Plaquettes	Concentration							X
PRP	Plaquettes	Concentration ou IF	X	X	X		X	X	X
		Dose				X			
		Taux de récupération				X			
		Pourcentage relatif				X			
	Leucocytes	Concentration ou IF	X	X			X		X
		Pourcentage relatif			X			X	
	Erythrocytes	Concentration ou IF					X		X
		Pourcentage relatif			X			X	
	Activation		X	X	X	X	X	X	X
	Volume				X				

Tableau 9. Les différents paramètres biologiques évalués dans les classifications disponibles (d'après Annexe 2)

(IF = Increase Factor = facteur d'augmentation entre la concentration dans le PRP par rapport à la concentration initiale dans le sang)

V. Principales indications cliniques actuelles

Comme cité précédemment, les facteurs de croissance libérés par les plaquettes sont reconnus pour effectuer un large éventail de fonctions régénératrices sur les cellules, notamment la prolifération et le recrutement de cellules, la modulation des réponses inflammatoires locales et la stimulation de la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. En tant que tel, il existe une bonne raison d'utiliser des concentrés riches en plaquettes pour accélérer la guérison dans les conditions musculo-squelettiques où de tels processus seraient souhaitables.

Des études préliminaires in vitro prometteuses [57], [58], des barrières réglementaires modestes et l'intérêt avéré du public pour de nouveaux traitements ont tous stimulé la recherche d'applications dans lesquelles le PRP pourrait présenter un avantage clinique. La popularité a été renforcée par les témoignages d'athlètes célèbres, dont Tiger Woods [59] et Rafael Nadal [60], ou encore des athlètes américains blessés avant le Superbowl [61]. Le PRP est désormais de plus en plus utilisé dans la gestion des blessures musculo-squelettiques, malgré le manque de preuves cliniques solides étayant son efficacité. Cette popularité a été alimentée par un manque de solutions non chirurgicales efficaces pour traiter certaines pathologies musculo-squelettiques, une facilité d'utilisation, la sécurité perçue et l'enthousiasme commercial.

Dans ce contexte, le nombre d'articles relatifs au PRP ne cesse de croître dans les bases de données scientifiques. On dénombre aujourd'hui plus de 1200 articles scientifiques publiés sur l'année 2020, contre à peine 200 par an au début du 21^{ème} siècle (Figure 11).

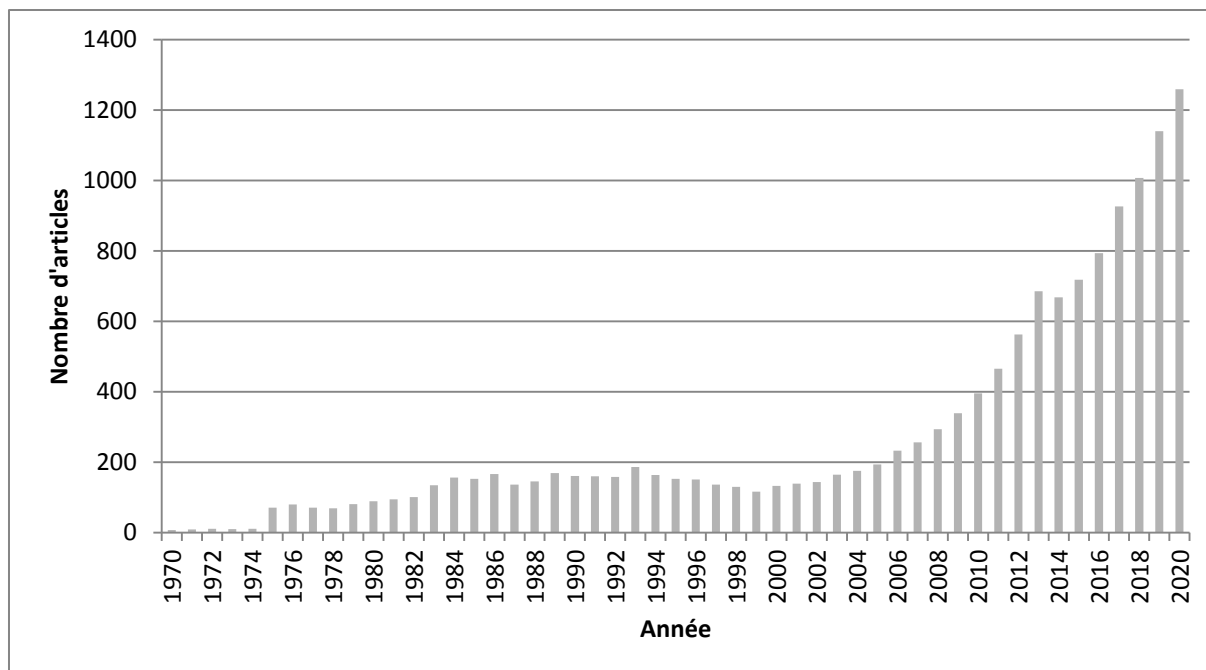


Figure 13. Nombre d’articles relatifs au PRP au cours des dernières années, d’après les résultats associés à la recherche « PRP » dans la base de données bibliographique MEDLINE en 2021.

Afin d’étudier les principales indications ainsi que les efficacités cliniques associées, nous avons recensé plusieurs méta-analyses d’essais cliniques randomisés contrôlés disponibles sur la plateforme Pub-Med. Toutes les publications comparent une ou plusieurs injections de PRP, utilisé seul ou en association, en adjuvant ou non d’un acte chirurgical, avec un placebo, un traitement de référence ou une procédure standard.

Pour chaque méta-analyse, les données suivantes ont été recensées et organisées sous forme de tableaux :

- ❖ nom du premier auteur, année et journal de publication,
- ❖ indication,
- ❖ nombre d’études et nombre de patients,
- ❖ groupe contrôle,

- ❖ critères et délais d'évaluation,
- ❖ résultats.

Un code couleur a été instauré pour l'interprétation des résultats :

- ❖ la couleur verte est associée à une supériorité nette du groupe PRP,
- ❖ la couleur bleue est associée à une supériorité modérée du groupe PRP,
- ❖ la couleur rouge est associée à une non-supériorité du groupe PRP.

Les indications regroupant le plus grand nombre de méta-analyses disponibles sont l'arthrose, les tendinopathies et l'alopécie.

A. Arthrose

Parmi les indications cliniques du PRP, l'arthrose tient une place importante. L'arthrose affectant le genou plus souvent que toute autre articulation, le PRP est majoritairement utilisé dans le traitement de la gonarthrose (ou arthrose du genou).

L'arthrose est une maladie chronique caractérisée par une dégénérescence du cartilage des articulations synoviales [62]. On constate une détérioration et une perte progressive de cartilage articulaire avec des changements structurels et fonctionnels concomitants dans toute l'articulation, y compris la synoviale, les ligaments périarticulaires et l'os sous-chondral [63].

Les traitements non chirurgicaux actuels comprennent les analgésiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens oraux, ou les injections intra-articulaires, tels que l'acide hyaluronique ou les corticostéroïdes dans le but de réduire les symptômes et d'améliorer la fonction articulaire [64], [65]. Malgré leur recommandation dans des douleurs modérées à

sévères ne répondant pas aux antalgiques oraux, les corticoïdes injectés seraient responsables de nombreux effets néfastes : progression accélérée de l'arthrose, fracture par insuffisance sous-chondrale, complications de l'ostéonécrose et destruction rapide des articulations, y compris perte osseuse [66]. L'acide hyaluronique montre une forte hétérogénéité dans les résultats cliniques et l'OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*) remet même en cause son utilisation dans l'arthrose du genou [65].

Dans le cartilage arthrosique, il existe un déséquilibre entre les processus anaboliques et cataboliques dans les tissus. Avec la libération de nombreux facteurs de croissance, le PRP entraîne une modulation au sein de l'environnement intra-articulaire, pouvant conduire à une réduction de la détresse inflammatoire et favoriser la chondrogenèse [67]–[69]. Egalement, plusieurs études ont pu montrer que les propriétés prolifératives et antinociceptives du PRP sont efficaces pour lutter contre le processus arthrosique [70], [71] et que son utilisation directement au niveau des lésions cartilagineuses accélère la réparation du tissu cartilagineux [72], [73].

Afin de comparer l'efficacité clinique et l'innocuité des injections de PRP avec les thérapeutiques actuellement disponibles, plusieurs méta-analyses ont été réalisées au cours de ces dernières années. L'évaluation de la littérature révèle que la majorité des méta-analyses montre une réponse clinique supérieure avec le PRP par rapport aux traitements de références et au placebo lors d'une évaluation à court et moyen terme (Tableau 10). Il conviendrait que les injections de PRP sont un traitement efficace pour l'arthrose légère à modérée du genou (Kellgren-Lawrence (KL) grades II et III) [74]. En revanche, la sévérité radiographique semble être un facteur de mauvaise réponse au PRP [75].

#	METHODOLOGIE				RESULTATS	
	Auteur	Indication	n =	Contrôle	Evaluation	Résultats
	Date					
	Journal					
1	Dai et al. [68] 2016 Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery	Gonarthrose	10 RCTs (1069 patients)	Acide hyaluronique (AH), NaCl	Scores WOMAC douleur et fonction à 6 et 12 mois	Différences significatives : PRP > NaCl à 6 mois PRP > AH et NaCl à 12 mois Pas de différence d'évènements indésirables
2	Shen et al. [76] 2019 Journal of Orthopaedic Surgery and Research	Gonarthrose	14 RCTs (1423 patients)	Acide hyaluronique, NaCl, ozone, corticostéroïdes	Scores WOMAC douleur, fonction et total à 3, 6 et 12 mois	Différences significatives : PRP > contrôles à toutes les évaluations Pas de différence d'évènements indésirables
3	Belk et al. [77] 2020 The American journal of sports medicine	Gonarthrose	18 études (1608 patients)	Acide hyaluronique (AH)	Score WOMAC, score IKDC et VAS	Différences significatives : PRP > AH pour WOMAC, pour IKDC (3 études sur 6) et pour VAS (6 études sur 11)
4	Migliorini et al. [78] 2020 Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery	Gonarthrose	30 RCTs (3463 patients)	Placebo, corticostéroïdes, acide hyaluronique	Score WOMAC et VAS à 3,6 et 12 mois	Différences significatives : PRP > contrôles à toutes évaluations et tous les temps

Tableau 10. Méta-analyses utilisant le PRP dans le traitement de l'arthrose. (RCT = Randomized Control Trial = essais randomisé contrôlé)

B. Tendinopathies

Le PRP est une alternative de plus en plus employée dans le traitement de certaines tendinopathies, rebelles aux traitements conservateurs classiques.

Les nouveaux outils de recherche apportent aujourd'hui des preuves convaincantes montrant un nombre croissant de cellules inflammatoires dans les tendons pathologiques [79]. La réponse inflammatoire constitue un élément clé de la tendinopathie chronique [80]. Les stimuli mécaniques continus provoquent une augmentation des cytokines, des prostaglandines inflammatoires et des métalloprotéinases (MMP) ainsi que l'apoptose des cellules tendineuses [81], [82]. Dans ce contexte, l'approche anti-inflammatoire et immunomodulatrice du PRP peut offrir une opportunité dans le traitement des tendinopathies chroniques.

Les tendons possèdent un métabolisme de base faible qui les prédispose à un processus de cicatrisation lent après une lésion [83]. Diverses études en laboratoire ont démontré l'efficacité du PRP dans le processus de régénération des tendons et ligaments [84], [85], où les différents facteurs de croissance plaquettaires exercent une action spécifique aux différents niveaux de la cicatrisation [85].

Au niveau clinique, le PRP se montre le plus efficace dans le traitement des tendinopathies patellaires puis, dans une moindre mesure, pour les épicondylites latérales (Tableaux 11 et 11bis). L'usage du PRP dans la tendinopathie achilléenne et la tendinopathie de la coiffe des rotateurs est beaucoup plus controversé.

Bien que le PRP puisse s'avérer utile lors du traitement de certaines tendinopathies chroniques, l'évaluation des méta-analyses montre une hétérogénéité des résultats en fonction de la localisation et d'autres études à long terme et versus groupe contrôle restent nécessaires.

A noter que comme dans l'arthrose, on observerait un manque de réponse au PRP dans les tendons d'une tendinopathie de stade avancé. En effet, le PRP n'est pas capable d'inverser les conditions dégénératives de la tendinopathie de stade avancé dans lesquelles prédominent l'infiltration de cellules mononucléées, la néovascularisation permanente, la différenciation métaplasique non-ténocytaire des cellules tendineuses et des tissus non tendineux [86].

#	METHODOLOGIE				RESULTATS	
	Auteur	Indication	n =	Contrôle	Evaluation	Résultats
	Date					
	Journal					
1	Fitzpatrick et al. [87] 2016 The American journal of sports medicine	Tendinopathies	18 RCTs (1066 patients)	Solution saline, anesthésie locale, corticostéroïde, ou « dry needling »	Douleur à 3 mois	Différences significatives : PRP > contrôles
2	Miller et al. [88] 2017 BMJ open sport & exercise medicine	Tendinopathies	16 RCTs	Solution saline, anesthésie locale, ou corticostéroïde	Douleur à 3 mois (minimum)	Différences significatives : PRP > contrôles
3	Lin et al. [89] 2018 Archives of physical medicine and rehabilitation	Tendinopathie de la coiffe des rotateur	18 RCTs	Placebo	Douleur et amélioration fonctionnelle à 6, 12 et 24 semaines	Différence significative : PRP > placebo à 24 semaines sur la fonction Pas de différence sur la douleur à tous les temps
4	Lin et al. [90] 2020 Diagnostics	Tendinopathie de la coiffe des rotateur	5 RCTs	Placebo, aucune injection, ou physiothérapie	Douleur et amélioration fonctionnelle à 6, 12 et 24 semaines	Différence significative : PRP > placebo à 24 semaines sur la douleur Pas de différence sur la fonction à tous les temps

Tableau 11. Méta-analyses utilisant le PRP dans les tendinopathies.

(RCT = Randomized Control Trial = essais randomisé contrôlé)

#	METHODOLOGIE				RESULTATS	
	Auteur	Indication	n =	Contrôle	Evaluation	Résultats
	Date					
	Journal					
5	Liu et al. [91]	Tendinopathie achilléenne chronique	5 RCTs (189 patients)	Placebo	VISA-A, VAS à 6, 12, 24 semaines et épaisseur du tendon	Différences significatives : PRP > placebo pour VISA-A à 6 semaines PRP > placebo pour VAS à 12 semaines PRP > placebo pour l'épaisseur du tendon
	2018					
	Medicine					
6	Zhang et al. [92]	Tendinopathie achilléenne chronique	4 RCTs (170 patients)	Solution saline	VISA-A, épaisseur du tendon, activité Doppler	Amélioration du score VISA-A mais pas de différence significative (p=0,085) Pas de différence significative : épaisseur et Doppler
	2017					
	Clinical orthopaedics and related research					
7	Andriolo et al. [93]	Tendinopathie patellaire	22 études	onde de choc (ESWT), ou exercice excentrique	VISA-P avant et après 6 mois	Différence significative : Injections multiples PRP > contrôles après 6 mois
	2018					
	The American journal of sports medicine					

Tableau 11bis. Méta-analyses utilisant le PRP dans les tendinopathies.

(RCT = Randomized Control Trial = essais randomisé contrôlé)

C. Alopécie

Depuis une dizaine d'années, le PRP est considéré comme un potentiel outil thérapeutique pouvant favoriser la croissance des cheveux, notamment chez les patients atteints d'alopécie androgénique. Il s'agit d'une maladie non cicatricielle, chronique et évolutive caractérisée par une miniaturisation terminale des cheveux, finissant par devenir des poils [94]. Le processus de miniaturisation comprend une inflammation et un raccourcissement de la phase anagène du cycle capillaire qui peut conduire à une chute permanente des cheveux.

Les thérapies établies pour l'alopécie androgénique (finastéride par voie oral, le minoxidil sous forme topique, et la thérapie par de faible niveau de lumière) sont inefficaces pour de nombreux patients et comprennent des effets secondaires.

Bien que le mécanisme exact de la restauration capillaire induite par le PRP reste incertain, ce sont les facteurs libérés (PDGF, IGF-1, VEGF...) qui contribueraient à la régénération des cheveux [95]. Le PRP entraîne le prolongement de la phase anagène du cycle capillaire, une activation de la croissance cellulaire par la néovascularisation périfolliculaire, et augmente la survie des cellules du follicule pileux [96], [97].

Les résultats des méta-analyses sont positifs et encouragent à la mise en place d'autres essais contrôlés afin d'augmenter les données disponibles (Tableau 12).

#	METHODOLOGIE				RESULTATS	
	Auteur	Indication	n =	Contrôle	Evaluation	Résultats
	Date					
	Journal					
1	Gupta et al. [98] 2016 Journal of Dermatological Treatment	Alopécie androgénique	4 études (60 patients)	Baseline	Densité	Augmentation de la densité sans différence significative
2	Giordano et al. [99] 2017 Journal of cosmetic dermatology	Alopécie androgénique	6 études (177 patients)	Placebo	Nombre et épaisseur des cheveux	Différence significative : PRP > placebo pour le nombre et l'épaisseur
3	Evans et al. [100] 2020 Journal of Dermatological Treatment	Alopécie	7 RCTs	Placebo	Densité et épaisseur des cheveux	Différence significative : PRP > placebo pour la densité et l'épaisseur

Tableau 12. Méta-analyses utilisant le PRP dans le traitement de l'alopécie.

(RCT = Randomized Control Trial = essais randomisé contrôlé)

Les domaines dans lesquels le PRP a été appliqué sont larges, englobant des utilisations en odontologie et chirurgie maxillo-faciale, traumatologie, médecine du sport et rhumatologie, chirurgie plastique, médecine esthétique, ophtalmologie, chirurgie vasculaire, neurochirurgie, oto-rhino-laryngologie, urologie, dermatologie ou chirurgie thoracique. Il faut cependant noter que peu de ces indications ont fait l'objet d'essais cliniques de qualité suffisante pour permettre de tirer des conclusions. Des nomenclatures et protocoles standardisés pour produire le PRP ainsi qu'une caractérisation complète du produit final font toujours défaut et amélioreraient grandement la comparabilité des études.

Les utilisateurs sont aujourd'hui encouragés par les autorités compétentes et les comités d'experts à mener des essais cliniques correctement conçus pour établir des niveaux de preuves adéquats pour chacune des pathologies.

VI. Recommandations actuelles

A. Recommandations globales sur l'utilisation thérapeutique du PRP

a. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)

Au-delà de la proposition de classification établie par le *Platelet Physiology Subcommittee* de l'ISTH [55], le groupe de travail constitué de dix experts a également émis une série de recommandations consensuelles afin de normaliser l'utilisation des plaquettes en médecine régénérative. Le modèle RAND [101] leur a permis, à partir d'une série de déclarations concernant les plaquettes dans la médecine régénérative, d'élaborer des remarques jugées pertinentes :

- ❖ une définition du PRP à ce jour incomplète, et une confusion autour du terme PRP, trop général ;
- ❖ un manque de standardisation des préparations ;
- ❖ le contenu, la pureté et les propriétés biologiques du PRP varient considérablement et ont un impact sur l'efficacité clinique ;
- ❖ de nombreux essais ou études ne parviennent pas à définir pleinement le contenu, la pureté et les propriétés biologiques des préparations plaquettaires ;
- ❖ les essais cliniques doivent être correctement alimentés et contrôlés, avec certaines exigences de conception essentielles, notamment les suivantes :
 - des essais randomisés contrôlés par placebo,
 - des évaluations cliniques standardisées,
 - des méthodes de production et d'administration de PRP validées avec une description complète de la méthodologie de préparation utilisée,
 - des détails sur le traitement effectué (nombre d'injections, durée du traitement...),

- des données biologiques complètes sur le sang collecté et le PRP fabriqué,
- la procédure d'activation utilisée si besoin...

Le groupe d'experts suggère que les futurs essais doivent non seulement être contrôlés de manière appropriée, mais également prendre en compte la composition et le contrôle de la qualité des préparations plaquettaires pour s'assurer que des corrélations claires entre les produits et les résultats soient établies.

De plus, les auteurs encouragent à des études supplémentaires sur le mécanisme de régénération des tissus et à la mise au point d'une préparation optimale de plaquettes, afin d'obtenir la meilleure combinaison de facteurs bioactifs possible pour atteindre une activité régénératrice maximale.

b. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS)

L'Association Américaine des Chirurgiens Orthopédistes a publié en 2018 des recommandations visant à optimiser l'utilisation des thérapies biologiques en orthopédie [102].

L'une des recommandations principales est l'utilisation d'une check-list de 23 paramètres cliniques et biologiques lors de la réalisation d'un traitement par injection de PRP : ce sont les MIBO (Minimum Informations for studies reporting Biologics). Parmi ces MIBO, on retrouve notamment la méthode de fabrication du PRP et la caractérisation biologique des cellules présentes dans le sang et le PRP. Cette liste de contrôles permet de garantir aux auteurs, aux lecteurs et aux éditeurs que les détails expérimentaux sont suffisants, permettant l'évaluation des résultats et la répétabilité des expériences menées.

Egalement, cette liste d'informations minimales à fournir pour les études biologiques est plébiscitée par la revue la plus populaire dans le domaine de la médecine du sport, *The American Journal of Sports Medicine*. En effet, depuis peu, les études rapportant l'utilisation de thérapies autologues à base de sang (telles que le PRP) ou de thérapies cellulaires doivent désormais inclure les MIBO pour pouvoir être publiées dans leur revue.

Un autre point majeur abordé est la nécessité de collecter des données en vie réelle. Ce recueil d'informations permettrait d'établir des registres de patients associant la qualité du PRP injecté et des critères d'efficacité, dans le but de mieux comprendre les mécanismes associés à l'efficacité potentielle du PRP et comprendre l'influence de la composition du PRP sur les résultats cliniques.

c. Consensus d'experts

Au vue de la rareté des données fournies par les auteurs sur la composition et l'activité biologique du PRP, un groupe d'experts s'est réuni en 2020 pour émettre des exigences sur les informations minimales à fournir lors de la réalisation d'études cliniques [56].

Selon les consensus établis par les principaux leaders d'opinions dans ce domaine, des tableaux récapitulatifs ont été confectionnés afin de résumer de manière simple et rapide les différentes données des études liées au PRP. On retrouve trois tableaux selon qu'il s'agisse d'études *in vitro*, *in vivo* ou d'études cliniques.

Lors de leurs discussions, les auteurs soulignent le fait que le PRP doit être considéré comme une « procédure » plutôt que comme une simple substance injectable. Ils stipulent que les méthodes de préparation, le stockage, les modalités d'activation et les protocoles thérapeutiques doivent être clairement rapportés dans les essais. En effet, comparer les

résultats de substances similaires serait fondamental pour comprendre quelles préparations sont le plus efficaces pour une indication clinique donnée.

B. Recommandations spécifiques à une indication

a. Gonarthrose : « French-speaking experts on knee osteoarthritis »

Plusieurs experts (rhumatologues, spécialistes en rééducation et médecine du sport francophones et radiologues) se sont réunis en 2019 afin de former un groupe de travail : le Groupe de Recherche sur les Injections de PRP (GRIP). L'objectif était d'établir des lignes directrices pour les injections de PRP dans une indication précise : l'arthrose du genou ou gonarthrose. Pour cela, le groupe d'expert a émis des recommandations spécifiques à l'utilisation du PRP dans cette indication [103].

Les participants s'entendent notamment sur le fait que les injections de PRP constituent un traitement de choix dans la prise en charge de l'arthrose légère à modérée du genou, et que son usage peut être approprié chez certains patients ayant une arthrose sévère, principalement chez ceux ne pouvant pas bénéficier d'une chirurgie. Cependant, tout comme les autres traitements symptomatiques injectables, le PRP devrait être proposé en seconde ligne de traitement, après échec des mesures hygiéno-diététiques et des thérapies orales comme les antalgiques.

D'autres mesures sont préconisées pour l'utilisation dans l'arthrose du genou :

- ❖ ne pas injecter de PRP au cours d'une phase inflammatoire aiguë,
- ❖ préférer un PRP pauvre en leucocytes,
- ❖ établir un « cycle » d'injections de PRP de 1 à 3 injections espacées entre 1 et 4 semaines chacune,

- ❖ l'injection d'un volume final de PRP entre 4 et 8mL, puisque le volume de distribution de la cavité articulaire du genou est estimé à 9mL [104],
- ❖ une injection guidée par ultrason.

Des recommandations plus globales sont également émises. Les experts proposent une interruption des AINS avant et après une injection de PRP, le recueil d'une numération sanguine de moins de 3 mois avant réalisation d'une injection afin de palier à une potentielle contre-indication ou à une anomalie de la numération plaquettaire (thrombopénie) qui pourrait diminuer l'efficacité du PRP.

Toutefois, certaines de ces recommandations manquent de données bibliographiques et s'appuient essentiellement sur des avis d'experts.

b. Arthrose et Tendinopathie : « Working Group for Clinical Tissue Regeneration »

En 2020, le groupe de travail de la Société Allemande d'Orthopédie et de Traumatologie, composé de cliniciens spécialisés en chirurgie orthopédique et en médecine régénérative, a traité différents axes d'utilisation du PRP [105].

Concernant l'arthrose, l'utilisation la plus appropriée du PRP serait dans le cadre d'une arthrose débutante (stade II Kellgren-Lawrence), mais aucun consensus n'est établi pour des grades supérieurs ou inférieurs.

Les experts reconnaissent à une grande majorité que l'utilisation du PRP dans les tendinopathies aiguë ou chronique peut être utile, mais les avis divergent concernant son utilisation après une blessure musculaire bien que la majorité des experts valide son efficacité.

Par ailleurs, le groupe de travail préconise un traitement des lésions chroniques par plusieurs injections de PRP, mais les données manquent pour établir le meilleur intervalle de temps entre les injections. De plus, il déclare que la variabilité entre les préparations de PRP joue probablement un rôle important dans les effets biologiques observés.

Selon eux, les futurs axes à renforcer sont la standardisation de la production, de la préparation, de l'administration, de la fréquence et de la plage d'indication du PRP. Pour cela, le groupe d'experts encourage la mise en place d'autres études fondamentales et cliniques.

VII. Marché financier

Le marché mondial du PRP était évalué à 214 millions USD en 2016 avec un TCAC (Taux de Croissance Annuel Composé) de 13,2% les années suivantes [106] (Figure 13).

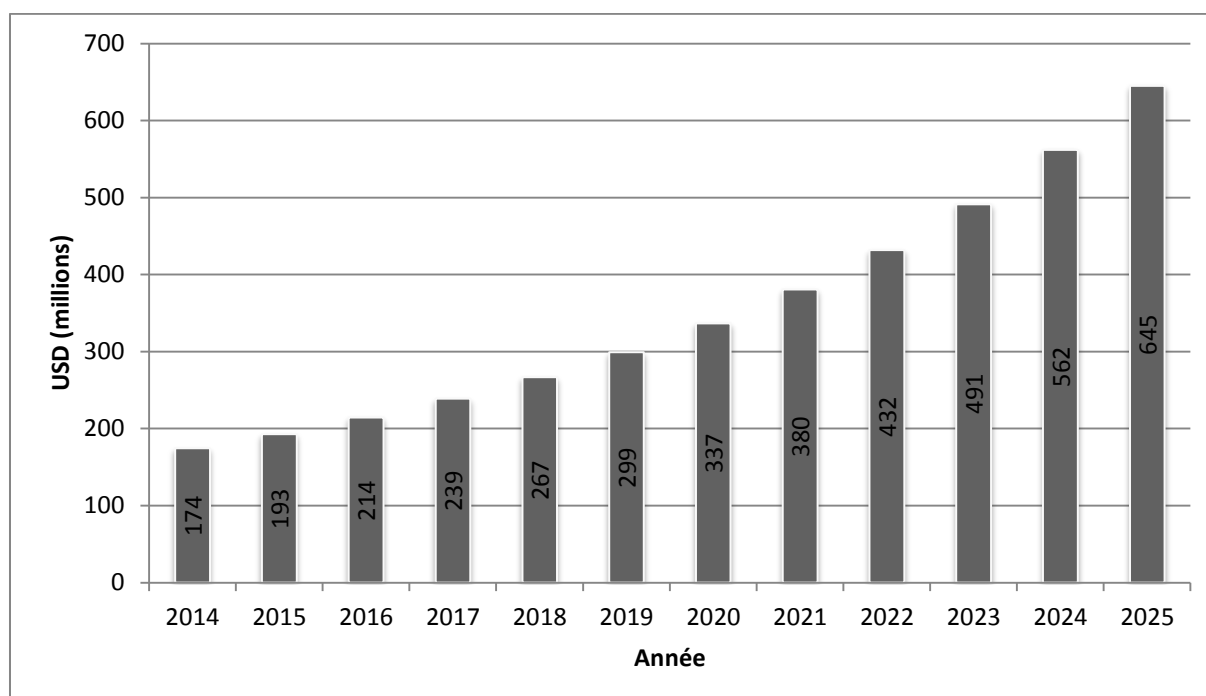


Figure 14. Estimation de l'évolution financière du marché mondial du PRP

(d'après les données de 2016)

Estimé à 337 millions USD en 2016 pour l'année 2020, le marché mondial du PRP a finalement été estimé à 476 millions USD en 2020, montrant un essor du PRP plus important que prévu, devenant un marché très lucratif [107].

L'augmentation de la population gériatrique, l'incidence des maladies orthopédiques, les dépenses de santé, la sensibilisation des patients et l'introduction de produits de médecine régénérative sont quelques-uns des facteurs qui peuvent être attribués à la croissance substantielle du marché. Le coût élevé du dispositif, entre 50-500 USD en fonction du distributeur et des différents accords institutionnels [108], pourrait cependant être un frein à sa croissance.

Une grande part du marché est dominée par l'usage du PRP dans le traitement de pathologies orthopédiques (majoritairement arthrose et tendinopathie) [106]. On retrouve également une utilisation importante du PRP en dermatologie et médecine esthétique, même si cette dernière est interdite dans certains pays comme la France (cf. Partie II – Règlementation du PRP en France).

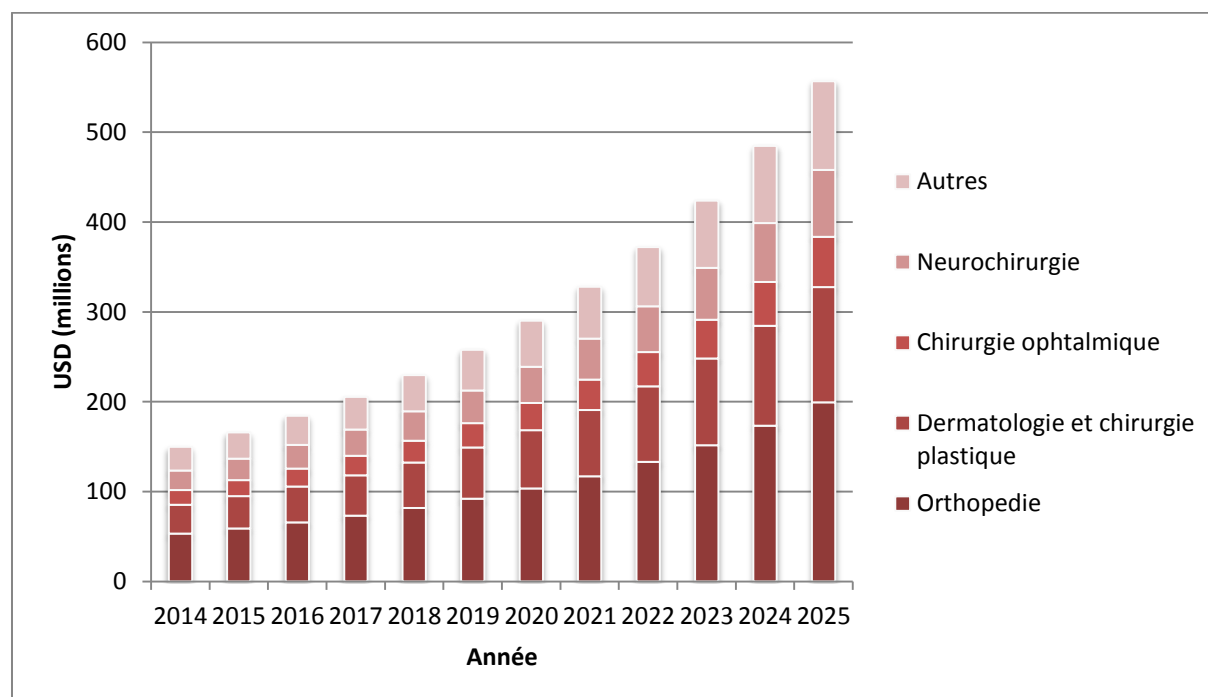


Figure 15. Prévision du marché selon les indications du PRP (données de 2016)

Géographiquement, l'Amérique du Nord représentait plus de 50% du marché du PRP en 2016 en raison de l'importante population et des progrès technologiques dans la région. Cependant, l'Asie devrait afficher une croissance plus lucrative à un TCAC de 14,3% dans les prochaines années, dû notamment à la forte augmentation de la population et à l'amélioration des infrastructures de santé [106]. En outre, divers pays d'Asie utilisent de plus en plus les produits PRP pour les chirurgies esthétiques, stimulant aussi le marché du PRP dans ce secteur du globe.

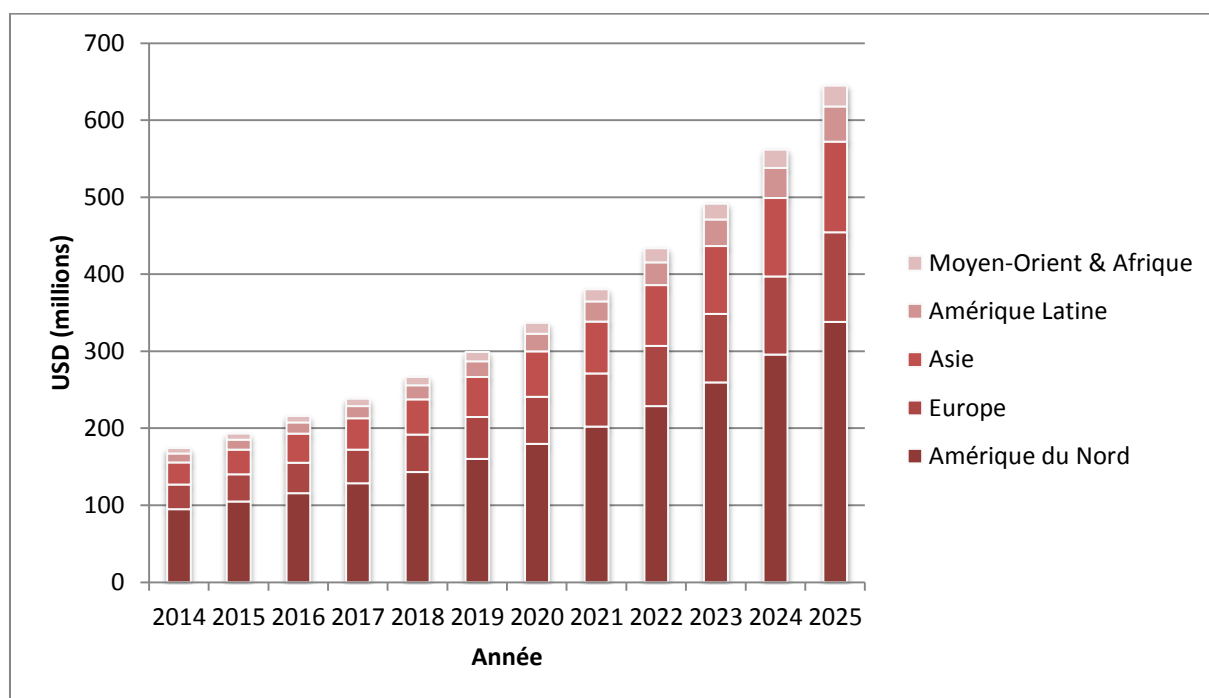


Figure 16. Evolution du marché financier du PRP par région

(données de 2016)

PARTIE II : REGLEMENTATION EN FRANCE ET EN EUROPE

Les lois européennes sur l'utilisation des produits sanguins ont été représentées à la fois par le décret du 9 novembre 2007, n. 207, « Application du décret 2005/61/CE en matière de traçabilité des composants sanguins destinés à la transfusion et de notification des effets indésirables et graves », et par le décret n. 208, « Mise en œuvre de la directive 2005/62/CE relative à un système de qualité du sang ». En outre, le cadre réglementaire concernant le système du sang a été établi par la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003, établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain et de ses composants, reconnues dans les différents États de l'Union européenne par des réglementations internes.

Notamment, les règles européennes ont fait état de dispositions selon lesquelles tous les patients devraient recevoir des informations orales et écrites détaillées sur les procédures de préparation du PRP, les modalités d'application du PRP, y compris les risques, les avantages et les thérapies alternatives.

Actuellement, chaque pays peut instaurer des lignes directrices sur la base de ses propres critères, avec des dispositions pouvant donc différer sur plusieurs points. C'est ce que nous allons observer en nous intéressant au cadre réglementaire autour de la pratique du PRP en France ainsi que plusieurs pays européens. Comment le PRP est-il considéré ? Quelles sont les exigences relatives à son utilisation ?

I. Réglementation française

A. Statut du PRP en France

a. Le PRP est-il un produit transfusionnel ?

L'article L1221-8 du Code de la santé publique (CSP) [109] cite les produits ou médicaments pouvant être préparés à partir du sang ou de ses composants. Parmi ces produits transfusionnels, on y trouve notamment les produits sanguins labiles (PSL) ou encore les produits cellulaires à finalité thérapeutique. Le PRP en fait-il parti ?

Les produits sanguins labiles sont les produits issus d'un don de sang, comprenant notamment le sang total, le plasma et les cellules sanguines d'origine humaine, et ils ont un objectif transfusionnel. En France, un produit sanguin labile ne peut être distribué ou délivré à des fins thérapeutiques uniquement s'il fait partie de la liste fixée par décision de l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), après avis du président de l'EFS (Etablissement français du sang) et du directeur du centre de transfusion sanguine des armées, et publiée au Journal officiel de la République française.

A ce jour, le PRP n'est pas considéré comme un PSL puisque figure dans la décision du 4 juin 2020 uniquement les produits suivants :

- ❖ le mélange de concentrés de plaquettes issus de sang total,
- ❖ le concentré de plaquettes issu d'aphérèse,
- ❖ le plasma frais congelé autologue.

Également, le PRP n'est pas considéré comme produit cellulaire à finalité thérapeutique (Article L.1243-1 du CSP [110]), car bien qu'il soit un produit utilisé à des fins thérapeutiques autologues ou allogéniques et qu'il ne soit pas fabriqué industriellement, il

n'est pas une préparation cellulaire. En effet, la plaquette sanguine étant dépourvue de noyau, elle n'est pas une cellule à proprement parlé et est donc exclue de cette définition.

b. Le PRP est-il un médicament ?

Les médicaments à usage humain sont classés en différentes sous-catégories selon leur composition, utilisation, fabrication. On distingue plusieurs catégories de médicaments dans lesquelles le PRP pourrait être classifié :

- ❖ les médicaments biologiques,
- ❖ les médicaments dérivés du sang,
- ❖ les médicaments de thérapie innovante (MTI).

Un médicament biologique est un médicament dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite, et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimiques biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle (Article L5121-1, alinéa 14 du CSP [111]).

Seulement, le PRP étant préparé ponctuellement sur une base autologue, il n'est pas soumis à un procédé industriel permettant caractérisation et contrôle de la substance biologique.

Un médicament dérivé du sang est un médicament strictement préparé industriellement à partir du sang ou de ses composants (Article L5121-1, alinéa 18 du CSP [111]). Actuellement, le PRP peut être préparé à partir d'un dispositif produit par un

industriel, mais n'est pas préparé industriellement. L'obtention est extemporanée pour un patient donné.

Les médicaments de thérapie innovante (MTI) sont scindés en 4 sous-types de médicaments (directive européenne 1394/2007/CE) :

- ❖ les médicaments de thérapie géniques,
- ❖ les médicaments de thérapie cellulaire somatique,
- ❖ les médicaments combinés de thérapie innovante intégrant un ou des DM,
- ❖ les médicaments issus de l'ingénierie tissulaire et cellulaire.

Pour répondre à la définition de médicament de thérapie innovante, un médicament doit notamment répondre à deux critères fondamentaux :

- ❖ le procédé de fabrication ne fait pas l'objet d'une manipulation substantielle de façon à modifier les caractéristiques biologiques, les fonctions physiologiques ou les propriétés structurelles des cellules/tissus,
- ❖ les cellules ou tissus ne sont pas destinés à être utilisés pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur.

Le PRP ne subit pas de manipulation substantielle (la centrifugation n'est pas considérée comme telle) et malgré l'utilisation autologue, n'est pas utilisé pour la ou les mêmes fonctions essentielles chez le receveur et le donneur. Tout porte donc à croire que le PRP pourrait appartenir à l'une des classes de MTI, mais il n'a pourtant pas été classé par l'EMA dans cette catégorie puisque le PRP a été défini comme ne contenant pas d'éléments cellulaires viables, les plaquettes étant dépourvues de noyau.

Tout comme un MTL, une préparation de thérapie cellulaire contient ou consiste en une préparation contenant des cellules ne subissant pas de modifications substantielles lors du procédé de fabrication. Mais à la différence de celui-ci, elle est un produit dont la destination est la même chez le donneur et le receveur. Ce n'est pas le cas du PRP où les plaquettes sont prélevées dans le sang, puis injectées dans une articulation ou un organe. Le PRP n'est donc pas une préparation de thérapie cellulaire.

c. Le PRP est-il un dispositif médical ?

Bien que très souvent préparé à l'aide d'un dispositif médical, le PRP ne répond pas à la définition réglementaire d'un DM puisque les produits d'origine humaine y sont exclus (Article R5211-3 du CSP, alinéa 4 [112]).

d. Statut actuel du PRP en France

Les dispositions du CSP relatives aux éléments et produits du corps humain ne s'appliquent pas pour « les éléments et produits du corps humain prélevés et utilisés à des fins thérapeutiques autologues dans le cadre d'une seule et même intervention médicale, sans être conservés ou préparés à aucun moment au sein d'un organisme ou d'un établissement autorisé » (Article L1211-8 [113]).

L'article 1245-2 du CSP [114] informe que « les tissus, les cellules et les produits du corps humain, prélevés à l'occasion d'une intervention pratiquée dans l'intérêt de la personne opérée [...] peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques ou scientifiques, sauf opposition exprimée par elle après qu'elle ait été informée des finalités de cette utilisation ».

Également, ces éléments et produits du corps humain prélevés et utilisés à des fins thérapeutiques autologues dans le cadre d'une seule et même intervention médicale, sans être conservés ou préparés à aucun moment au sein d'un organisme ou d'un établissement autorisé, sont dispensés des conditions émises par l'article 1242-1 du CSP [115] et peuvent donc faire l'objet d'une utilisation en dehors des établissements de santé.

Par son usage à des fins thérapeutiques autologues et sa fabrication extemporanée dans le cadre d'une seule et même intervention médicale, le PRP n'est pas soumis aux dispositions et à la réglementation du Code de la Santé Publique. Il doit alors être considéré à ce jour comme une activité de soin courant.

Sa pratique est possible dans une structure qui peut être à ce jour un cabinet médical, dentaire, une unité de thérapie cellulaire, ou encore une start-up. L'autorisation du patient est l'unique disposition nécessaire et obligatoire.

B. Classe et statut des systèmes de préparation de PRP

a. Quel est le statut des systèmes de préparation de PRP ?

Les systèmes de préparation de PRP sont pour la plupart des kits comprenant plusieurs dispositifs tels que tubes ou seringues, aiguilles hypodermiques, solutions anticoagulantes, bouchons...

Lorsqu'un kit de préparation fourni par un fabricant est composé uniquement de dispositifs individuels marqués CE et qu'il est destiné à être utilisé dans la finalité prévue par celui-ci, le système ne requiert pas le marquage CE car il est considéré comme un assemblage au sens de l'article 12 de la directive 93/42/CE.

Au contraire, lorsqu'un fabricant souhaite commercialiser un système contenant un ou plusieurs dispositifs médicaux ne portant pas le marquage CE, le système doit être traité comme un dispositif à part entière. Il sera soumis aux procédures de marquage CE prévues à l'article 11 de la directive 93/42/CE. De la même façon, ces dispositions s'appliquent si le fabricant du système modifie une notice d'instruction d'un ou des dispositifs médicaux inclus dans le système, ou crée une nouvelle notice pour revendiquer la préparation spécifique du PRP.

b. Quelle est la classe de ces systèmes ?

De manière générale, les systèmes sont composés de seringues, tubes ou filtres de classe IIa puisque non destinés à modifier la composition du sang. Le composant de la plus haute classe déterminera la classe du système dans sa globalité.

Les systèmes incorporant comme partie intégrante un anticoagulant font partie de la classe III si le fabricant ne peut pas démontrer de façon appropriée que la substance anticoagulante a été complètement éliminée du produit PRP et qu'elle n'est pas susceptible d'agir sur le corps par une action accessoire à celle des dispositifs (règle 13 annexe IX de la directive 93/42/CEE).

Dans le cas où cela peut être démontré, le système fera partie de la classe IIa puisque le traitement du sang est une centrifugation (règle 3 annexe IX de la directive 93/42/CEE).

C. Pratiques interdites

La Direction Générale de la Santé (DGS) a alerté le gouvernement pour la 1^{ère} fois en 2013 sur l'utilisation du PRP par le biais d'une lettre, dénonçant une utilisation esthétique et non uniquement thérapeutique. S'appuyant sur des articles de lois tels que :

- ❖ l'article L.1221-8 du CSP et l'article 16-3 du code civil, qui excluent les concentrés plaquettaires autologues (CPA) de la liste de préparation pouvant être administré à l'homme à visée esthétique,
- ❖ l'article L. 1241-1 du CSP qui indique que le prélèvement de tissus, cellules et produits du corps humains est réservé à être uniquement utilisé dans un but thérapeutique ou scientifique,
- ❖ et l'article R.4127-16 du CSP qui énonce que les prélèvements de produits du corps humain ne peuvent être pratiqués que dans les cas et conditions définis par la loi,

la visée esthétique n'en faisant pas partie, l'utilisation de PRP à visée esthétique est donc interdite par la loi. L'interdiction de l'usage de CPA à des fins esthétiques a par la suite été rappelée dans un arrêt du Conseil d'Etat en 2015.

De la même manière, l'ANSM a publié en 2018 un communiqué rappelant l'usage interdit des CPA ou PRP à visée esthétique puisque les principes généraux encadrant l'utilisation des éléments et produits du corps humain imposent que « les activités afférentes à ces éléments et produits [...] doivent poursuivre une fin médicale ou scientifique, ou être menées dans le cadre de procédures judiciaires » (article L. 1211-1 du CSP).

Cependant, ces arguments ne sont pas recevables chez tous les utilisateurs, énonçant un problème de texte de référence concernant l'utilisation des éléments et produits du corps car l'article L.1221-8 s'applique pour les produits sanguins labiles (PSL), or le PRP n'est pas un PSL au sens du CSP comme nous l'avons évoqué plus tôt.

Les utilisateurs soutiennent également que la stimulation du processus de cicatrisation recherché par le PRP est avant tout un objectif thérapeutique et non pas uniquement

esthétique. Selon l'OMS, une intervention à visée esthétique relève de toute façon du domaine de la santé et doit donc être considéré comme thérapeutique.

D. Dopage

En 2010, l'Agence Mondiale Anti-dopage (AMA) et l'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD) ont décidé d'inscrire les préparations dérivées de plaquettes administrées par voie intramusculaire sur la liste des substances méthodes interdites dans le sport (décret n°2010-134). Les autres voies étaient soumises à une déclaration d'usage à l'AFLD sous la forme d'une Autorisation d'usage à des fins thérapeutiques (AUT).

Cependant, par manque de données suffisamment pertinentes, cette interdiction a été levée dès 2012 lors de l'actualisation de la liste par le décret n°2012-1426.

II. Réglementation suisse

L'art. 9, al. 1 de la Loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux prévoit pour les médicaments dits « prêts à l'emploi » une autorisation délivrée par l'autorité compétente, SwissMedic, pour pouvoir être mis sur le marché. Cependant, ces dernières années ont vu l'essor de thérapies innovantes reposant sur des produits qui, en raison de leur origine et caractéristiques, sont fabriqués sur mesure pour chaque patient, et non plus de façon standardisés par des industries.

L'institut SwissMedic a donc établi une liste dérogatoire de médicaments dispensés de l'autorisation de par leur statut particulier. Entrent dans le champ dérogatoire prévu à l'art. 9, al. 2 LPTh (Loi sur les produits thérapeutiques), les médicaments qui ne peuvent être standardisés.

A. Les médicaments non standardisés

En prenant en compte l'origine et la variabilité biologique de certains produits, une préparation biologique préparée sur mesure pour un patient donné ne peut pas être aussi standardisée qu'un médicament classique.

Les premiers produits considérés comme des médicaments non standardisés étaient les produits sanguins labiles. Toutefois, ces produits étant dispensés d'autorisation, de nombreuses dispositions particulières étaient dictées par des ordonnances d'exécution afin de garantir la sécurité et la qualité de ces préparations.

Aujourd'hui, le PRP est également considéré comme médicament non standardisé car spécifiquement préparé sur ordonnance pour un patient donné, mais aussi obtenu ou fabriqué selon un processus standardisé, le différenciant des préparations à formules.

B. Autorisation pour le procédé de fabrication

Afin de protéger les patients et en raison du profil de sécurité ou d'efficacité insuffisamment connu ou du risque accru de certains médicaments non standardisés, SwissMedic a publié le 1^{er} juillet 2020 une liste de médicaments dont le procédé d'obtention ou de fabrication est soumis à autorisation. Parmi les médicaments cités figure le PRP pour utilisation autologue ou allogénique, sous forme parentérale ou topique. L'objectif de cette mesure est d'une part de garantir la qualité, la sécurité d'emploi et l'efficacité suffisante du PRP, mais aussi de prévenir toute tromperie à l'égard des patients.

Il est toutefois possible de déroger à cette disposition si l'ensemble des 8 conditions suivantes prévues par SwissMedic est respecté sans exception :

- ❖ « Les préparations autologues sont préparées dans le respect des consignes du fabricant des appareils ou, pour les dispositifs médicaux, conformément à l'information sur le dispositif médical fournie par le fabricant.
- ❖ Jusqu'à l'administration du médicament, le patient ne quitte pas la pièce dans laquelle la matière première a été prélevée. Il y reste aussi pendant la préparation.
- ❖ La matière première prélevée chez le patient est préparée (centrifugée, filtrée, etc.) dans la même pièce, sous la surveillance directe du médecin traitant.
- ❖ La préparation a lieu en milieu confiné.
- ❖ Le produit est utilisé ou administré au patient immédiatement après sa préparation, par le médecin traitant en personne ou par l'un de ses auxiliaires directement sous sa responsabilité, qui est tenu de suivre ses consignes.

- ❖ La préparation fabriquée ne doit pas être utilisée pour le traitement d'autres patients.
- ❖ La préparation fabriquée ne doit pas être remise au patient.
- ❖ La procédure et sa documentation doivent être fixées par écrit dans le système d'assurance-qualité. »

Si toutes ces conditions ne sont pas respectées, la fabrication et l'utilisation du PRP requière une autorisation d'exploitation délivrée par SwissMedic.

C. Exigences règlementaires

a. Exigences relatives à l'autorisation

Les dispositions fondamentales de la procédure d'AMM applicables aux médicaments s'appliquent à l'autorisation des procédés d'obtention ou de fabrication des médicaments non standardisés (art. 34 OMéd).

Les exigences générales à respecter pour l'autorisation d'utilisation du PRP sont notamment basées sur le risque élevé pour le patient en raison de l'indication, de la composition du produit, du mode d'administration, et du manque de preuves concernant la sécurité d'utilisation. Une autorisation ne sera délivrée pour que le procédé revendiqué par la demande, c'est-à-dire seulement pour une indication et un mode d'administration définis.

Les documents fournis doivent, entre-autres, fournir suffisamment de données bibliographiques sur les plans précliniques et cliniques afin de démontrer une efficacité dans l'indication et le dosage revendiqué, mais également mettre l'accent sur la qualité des matières premières et sur la reproductibilité d'un procédé de fabrication validé.

La composition qualitative complète du produit fini doit être documenté, si possible avec des données quantitatives.

b. Exigences après délivrance de l'autorisation

De façon périodique et jusqu'à la 4^{ème} année suivant l'octroi de l'autorisation, le titulaire doit remettre à SwissMedic un rapport actualisé sur la sécurité et le rapport bénéfice-risque du médicament sous la forme de *Periodic Safety Update Reports* (PSUR).

Egalement, un système de surveillance des patients avec un plan de mesures correspondant doit être établi. Du fait du caractère novateur de ce médicament, tous les effets indésirables survenant au cours du prélèvement, de l'administration ou de la fabrication doivent être déclarés à SwissMedic, et non uniquement les effets indésirables graves.

En Suisse, la réglementation considère donc depuis peu le PRP comme un médicament « non standard » au vu des indications qui lui est associé et de sa caractérisation. Le procédé de fabrication est désormais soumis à autorisation par le manque de données de sécurité et d'efficacité, mais il est toutefois possible de déroger à cette nouvelle disposition en respectant certains critères établis par SwissMedic.

III. Réglementation italienne

A. Les composants sanguins à usage non transfusionnel

Compte tenu de l'augmentation significative de l'utilisation clinique des composants sanguins pour le traitement de pathologies dans les secteurs de la médecine et la chirurgie et l'existence de preuves cliniques, le gouvernement italien a souhaité structurer cette activité.

Dans le décret de la Gazzetta Ufficiale « Dispositions relatives aux exigences de qualité et de sécurité du sang et des composants sanguins » paru le 2 novembre 2015, le gouvernement italien a introduit la notion de « composant sanguin à usage non transfusionnel ». Ce sont des composants sanguins allogéniques ou autologues non destinés à des fins de transfusion, dont les méthodes d'application sont :

- ❖ une utilisation sur la peau ou les surfaces muqueuses (usage topique),
- ❖ une infiltration intra-tissulaire ou intra-articulaire,
- ❖ une application locale dans un site chirurgical, seul ou en association,
- ❖ une utilisation « in vitro » dans le cadre de procédures de recherche.

Ces composants sanguins à usage non transfusionnel peuvent être des produits d'origine plaquettaire, plasmatique ou sérique. Leurs rôles sont définis et variables selon l'origine :

- ❖ fournir les facteurs contenus dans les granules plaquettaires afin de stimuler la croissance cellulaire,
- ❖ apporter des facteurs plasmatiques en tant que support aux facteurs de croissance,
- ❖ ou encore effectuer une action anti-inflammatoire et réparatrice au niveau de lésions tissulaires.

B. Modalités d'utilisation

L'utilisation de ces composants doit répondre à des critères de pertinence établis sur la base de preuves scientifiques. Un groupe technique multidisciplinaire créé par le Centro nazionale sangue (CNS) établit et tient à jour périodiquement les indications thérapeutiques appropriées de ces composants sanguins. La production et l'utilisation des composants en dehors de ces indications cliniques consolidées doivent faire l'objet de protocoles cliniques. Le CNS est informé par les structures de coordination régionales des lancements de protocoles et est tenu informé des résultats.

Les composants sanguins à usage non transfusionnel sont soumis aux mêmes dispositions réglementaires que les composants à usage transfusionnel. La production, la traçabilité et l'hémovigilance sont sous la responsabilité des services de transfusion des établissements de santé. Ils doivent également assurer le maintien des exigences de qualité des produits.

Les dispositifs médicaux utilisés pour la production doivent être inclus dans la liste des dispositifs médicaux de classe CE IIa ou supérieure. Les phases de préparation en circuit ouvert doivent être évitées ou réduites, en prenant les mesures nécessaires pour garantir la stérilité du produit (travail sous hotte à flux laminaire classe A ou utilisation de raccords stériles).

C. Cas du PRP

Le PRP appartient à la catégorie des composants sanguins à usage non transfusionnel. Toutefois, le PRP doit répondre à une exigence essentielle : la concentration plaquettaire doit être égale à $1.10^6/L \pm 20\%$. Le volume peut lui être variable selon le type d'utilisation.

Egalement, si le volume de sang périphérique prélevé est inférieur à 60mL, la production de PRP peut faire l'objet d'une dérogation et être effectuée dans un établissement de santé public et privé sans service transfusionnel.

Dans ce cas, un accord spécifique devra être stipulé avec un service transfusionnel d'un autre établissement, des protocoles cliniques incluant les méthodes de production et d'application devront être définis et le produit préparé devra être appliqué immédiatement après sa préparation. Ce service transfusionnel annexe aura pour fonction de contrôler les activités liées à l'utilisation de composants sanguins à usage non transfusionnel (formation spécifique, enregistrement des produits et patients, notification des événements indésirables, vérification périodiques). Si ces mesures sont respectées, il est alors possible d'utiliser le PRP en dehors du cadre hospitalier.

IV. Réglementation espagnole

A. Médicament à usage humain

La directive européenne 2001/83/CE du 6 novembre 2001 définit les médicaments à usage humain comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines » et « toute substance ou composition pouvant être administrée à l'homme en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques chez l'homme ».

De cette manière et compte tenu de sa composition, de son mécanisme et de ses objectifs, le PRP doit être considéré comme un médicament à usage humain selon l'Agence Espagnole des Médicaments et Produits de Santé (AEMPS). Cependant, l'article 2 de cette même directive exclut les médicaments n'étant pas produit industriellement, et l'article 3 stipule que le sang total, le plasma ou les cellules sanguines d'origine humaine ne sont pas des médicaments.

Toutefois, l'article 5 de la directive établit que les Etats membres peuvent déroger à la législation en vigueur et qu'un médicament peut ainsi être exclu de ladite directive en vue de répondre à des besoins particuliers « conformément aux spécifications d'un praticien agréé et destinés à ses malades particuliers sous sa responsabilité personnelle directe ».

L'AEMPS considère, par conséquent, que le PRP est un médicament à usage humain qui peut être utilisé en vertu de l'article 5 de la directive 2001/83/CE. Dans ce cas, il est de la responsabilité de l'AEMPS d'établir les exigences minimales auxquelles le PRP doit satisfaire, afin de respecter des garanties en termes de qualité, d'innocuité et d'efficacité.

B. Modalités requises

Comme tout autre médicament, l'utilisation du PRP est soumise à prescription des médecins, dentistes ou pédiatres, dans le champ d'application de leurs compétences respectives, ayant l'équipement ou l'instrumentation appropriés et dans des établissements et centres de santé autorisés. Toute publicité destinée au grand public est interdite.

L'AEMPS ne considère pas qu'une autorisation au cas par cas soit nécessaire, mais que des garanties minimales soient cependant requises pour l'utilisation de ce type de produit. C'est le médecin prescripteur qui a la responsabilité de démontrer le respect de ces garanties.

a. Garanties de qualité

L'autorité compétente exige une garantie minimale de qualité de production.

Dans le cas des méthodes d'obtention manuelle de PRP dites « en système ouvert », une inspection doit être demandée à l'autorité compétente qui vérifie l'adéquation des installations et des activités de production et de contrôle qualité. Dans le cas des méthodes d'obtention de PRP utilisant des kits « en système fermé », la méthode utilisée doit suivre les instructions décrites par le système commercial. Le kit utilisé doit avoir obtenu le marquage CE pour une telle utilisation, et l'AEMPS a mis à disposition sur son site une liste régulièrement mise à jour des dispositifs médicaux considérés comme des systèmes de collecte de PRP fermés [116].

b. Garanties d'efficacité

L'AEMPS doit établir une liste des indications pour lesquelles il existe des preuves d'un rapport bénéfice-risque favorable à l'utilisation de chaque PRP, celles pour lesquelles le

bénéfice-risque s'est avéré négatif, et celles dans lesquelles il sera nécessaire de réaliser des essais cliniques supplémentaires pour l'utilisation dans ladite indication.

c. Garanties de traçabilité et pharmacovigilance

Au même titre que pour les produits dérivés du sang, du plasma et autres substances d'origine humaine, le médecin prescripteur doit adopter des mesures précises de contrôle, de surveillance et de traçabilité afin d'empêcher la transmission de maladies infectieuses (tests analytiques listés à l'annexe III du décret 1088/2005). Il devra également dans le cadre de la pharmacovigilance applicable à l'ensemble des médicaments, notifier des effets indésirables suspectés.

d. Garanties d'information

Le patient doit recevoir un minimum d'informations avant utilisation, garantissant que les exigences de qualité sont respectées, que l'efficacité dans l'indication pour laquelle le patient est traité est connue, ainsi que les avantages et risques encourus par ce traitement. L'AEMPS doit établir une liste de critères d'information minimum à fournir dans chacune des indications PRP.

Toute application de PRP en dehors des conditions établies par l'AEMPS ne peut être réalisée que dans le cadre d'un essai clinique autorisé et contrôlé, pour lequel une demande dûment justifiée devra être fournie sur la base d'une analyse bénéfice-risque individuelle.

Egalement, un registre des centres de santé utilisant le PRP doit être mis en place. Il permettra à l'autorité compétente de connaître la situation actuelle de l'utilisation du PRP et d'orienter les actions futures dans le domaine.

V. Réglementation allemande

En Allemagne, l'hémothérapie autologue est régie par la loi sur les médicaments (*Arzneimittelgesetz – AMG*) et la loi réglementant le système transfusionnel (*Transfusionsgesetz – TFG*).

Le PRP, en sa qualité de produit dérivé du sang et de source de facteurs de croissance intervenants dans la régénération tissulaire, est un médicament au sens de l'article 2(1) et de l'article 4(2) de l'AMG. La collecte de sang pour la production de PRP et son administration sont soumises à la loi transfusionnelle.

A. Production sans licence de produits pharmaceutiques

La fabrication de produits pharmaceutiques est soumise à la loi allemande sur les médicaments, et nécessite un permis de l'autorité compétente. Cependant, une dérogation à cette obligation de licence est prévue, selon les exigences de l'article 13 (2b) de l'AMG. En effet, les conditions requises pour une production pharmaceutique sans licence sont les suivantes :

- ❖ Etre médecin, dentiste ou une personne autorisée à pratiquer la médecine sur l'homme.

- ❖ Les produits pharmaceutiques sont fabriqués sous leur responsabilité professionnelle directe.
- ❖ Ces médicaments sont destinés exclusivement à un usage personnel, pour un patient spécifique.

Sont exclus de cette dérogation et sont donc soumis à autorisation, les médicaments de thérapies innovantes, les médicaments xénogéniques et les médicaments destinés à des essais cliniques.

Cette dérogation juridique s'applique donc parfaitement à la fabrication de PRP, dans le cadre d'une seule procédure opératoire pour un patient donné et sous responsabilité professionnelle.

B. Obligation de notification

L'article 67 de l'AMG prévoit que quiconque fabrique des médicaments sans permis de fabrication doit en informer l'autorité locale responsable à l'avance. Cette notification doit être faite à l'aide d'un formulaire spécifique dédié (Annexe 3). En cas de modifications ultérieures, celles-ci seront également signalées à l'autorité responsable.

Chaque professionnel de santé autorisé est personnellement soumis à cette obligation de notification.

C. Obligations spéciales

Le médecin, le dentiste ou le praticien doit s'assurer personnellement de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité des médicaments fabriqués en références à l'article 13 (2b) de l'AMG. Les monographies de la pharmacopée sont à respecter, notamment concernant les méthodes de production de préparations stériles, pour garantir des conditions de fabrication

adéquate de sorte que la qualité du médicament ne soit pas altérée. Egalement, une obligation de traçabilité est exigée à travers un système de documentation adéquat.

Des informations et conseils supplémentaires sur la fabrication de produits pharmaceutiques sans licence sont publiés par les états fédérés allemands (Länder) et disponibles sur le site web de la ZLG (*Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten* – *Office central des États fédéraux pour la protection de la santé des médicaments et des dispositifs médicaux*) afin d'aider les professionnels dans leurs démarches de production et de contrôle qualité.

Finalement, les divers pays européens suivent des dispositions qui leur sont propres concernant la réglementation du PRP. Son statut ainsi que les exigences établies autour de son utilisation sont diverses (Tableau 13). On constate un manque et un retard d'encadrement de la pratique en France, lorsque des exigences de qualité, sécurité et efficacité sont nécessaires à son utilisation en Espagne, en Suisse ou encore en Allemagne.

Ce manque d'homogénéité du paysage juridique conduira peut-être le législateur européen à intervenir dans un futur plus ou moins proche, afin de normaliser les pratiques de cette thérapie et favoriser son développement.

Pays	Statut	Restrictions	Exigences	Particularités sur la préparation
France	Elément et produit du corps humain	- Aucune - Non soumis aux dispositions du CSP	- Autorisation du patient	
Suisse	Médicament non standardisé	- Médecin - Pas de restriction de lieu	- Autorisation d'exploitation (sauf respect des 8 conditions dérogatoires) avec rapport périodique sur la sécurité et rapport bénéfice-risque (PSUR) et déclaration des effets indésirables - Exigences de qualité, sécurité et efficacité - Composition qualitative ($\pm$ quantitative) documenté	- Préparation conformément aux informations sur le DM fournie par le fabricant - Le patient reste dans la pièce toute la préparation - Préparation dans la même pièce et en milieu confiné
Italie	Composant sanguin à usage non transfusionnel	- Hôpital - Ville sous dérogation et volume < 60mL	- Utilisation selon des critères de pertinence établis sur la base de preuves scientifiques - Liste des indications thérapeutiques appropriées de ces composants sanguins - Production, traçabilité et hémovigilance sous la responsabilité des services de transfusion des établissements	- Concentration plaquettaire doit être égale à $1.10^6/L \pm 20\%$ - DM avec marquage CE IIa ou supérieur - « Système fermé » recommandé → hotte à flux d'air laminaire ou système clos
Espagne	Médicament à usage humain	- Médecin, dentiste ou pédiatre - Etablissements et centres de santé autorisés	- Garanties minimales de qualité, efficacité, traçabilité, information - Hémovigilance et notification des effets indésirables - Liste de critères d'information minimum à fournir dans chacune des indications - Mise en place d'un registre des centres de santé utilisateur	- Préparation conformément aux informations sur le DM fournie par le fabricant - DM avec marquage CE (Liste des DM considéré comme système de collecte de PRP fermés disponible) - Inspection installations si « système ouvert »
Allemagne	Produit pharmaceutique « sans licence de production »	- Médecin, dentiste, praticien	- Obligation de notification à l'AMG de la production sans permis de fabrication (formulaire dédié) - Obligations de qualité, efficacité, innocuité, traçabilité	- Respect des méthodes de production de préparations stériles

Tableau 13. Règlementation de la pratique du PRP en France et plusieurs pays européens

PARTIE III : FACTURATION ET PRISE EN CHARGE

I. Etat actuel de la facturation du PRP

A. Acte hors-nomenclature

En France, la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM) est la liste des actes médicaux techniques codés, commune aux secteurs privé et public, qui permet la description de l'activité médicale. La liste établie par la décision de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) est la liste des actes de la CCAM pris en charge ou remboursés par l'assurance maladie. Elle remplace la NGAP (Nomenclature générale des actes professionnels) pour tous les actes relevant de son champ d'application, c'est-à-dire les actes techniques réalisés par les médecins, tandis que la NGAP reste en vigueur pour les actes cliniques médicaux et les actes des chirurgiens-dentistes, des sages-femmes et des auxiliaires médicaux. A chaque acte de la liste de la CCAM, l'UNCAM y a affecté un code unique et le type de prise en charge, notamment l'admission au remboursement ou l'exonération du ticket modérateur. Egalement, un tarif forfaitaire est attribué à chaque acte.

Depuis la loi du 13 août 2004 (art L.162-1-7 du code de la sécurité sociale), les actes doivent donc obligatoirement être inscrits sur la liste des actes et des prestations afin d'être potentiellement pris en charge par l'Assurance Maladie.

On parle d'acte « hors nomenclature », lorsqu'un acte ne figure pas sur la nomenclature générale des actes professionnels, et est donc absent de la CCAM. Ces actes ne peuvent donc alors pas être remboursés par l'Assurance Maladie.

Aujourd'hui, aucun acte de la CCAM ne correspond spécifiquement à une injection de PRP dans une articulation ou un organe quel qu'il soit. Le tarif fixé par les praticiens ou les établissements est libre et par conséquent très variable. Comme cité en première partie, le coût des dispositifs de préparation de PRP est élevé. Selon les distributeurs et les accords

institutionnels, le prix peut varier entre cinquante et plusieurs centaines de dollars [108]. Les praticiens appliquent un tarif se situant aux alentours de 300 euros pour une seule injection de PRP. Ce tarif comprend de manière générale une consultation, l'acte technique (incluant le prélèvement, la préparation du PRP et l'injection, parfois réalisée sous contrôle échographique), et le coût du dispositif médical.

Le coût total du traitement revient à la charge du patient.

Il s'agit du mode de facturation le plus fréquemment rencontré en France. On le retrouve dans plusieurs types d'établissements, comme les cabinets de consultation, les établissements hospitaliers privés (ex : cliniques de chirurgie orthopédique), ou encore dans les cabinets de radiologie ou centres d'imagerie médicale.

B. Tarification par assimilation d'actes de la CCAM

L'acte technique correspondant à l'injection de PRP dans une articulation ou un organe est absent de la CCAM. Pour pallier l'absence totale de prise en charge des frais par l'Assurance Maladie, certains praticiens codent l'injection de PRP par assimilation des actes existants dans la CCAM. On retrouve des facturations incluant l'acte d'injection, comme l'acte *NZLB001 : Injection thérapeutique d'agent pharmacologique dans une articulation ou une bourse séreuse du membre inférieur, par voie transcutanée sans guidage* dans le cadre de la prise en charge de l'arthrose, ou encore l'acte *ZZLJ002 : Injection d'agent pharmacologique dans un organe superficiel, par voie transcutanée avec guidage échographique* dans la prise en charge des tendinopathies.

Seulement, pour que le praticien puisse coter ces actes, l'agent pharmacologique doit être inscrit sur la liste des produits remboursables. En effet, si nous prenons à titre d'illustration les

injections d'acide hyaluronique en intra-articulaire dans la prise en charge de la gonarthrose, l'acte « ne peut pas être facturé pour l'injection d'acide hyaluronique » puisque depuis la publication d'arrêtés ministériels au Journal officiel, plus aucune solution n'est remboursée à compter du 1^{er} décembre 2017 en raison d'arguments d'ordre clinique et thérapeutique, notamment un service médical rendu (SMR) insuffisant. En pratique, cette tarification par « assimilation » est donc interdite dans le cas d'une injection de PRP.

C. Les complémentaires santé (ou mutuelles santé)

Les complémentaires santé sont des organismes intervenant en complément du dispositif de remboursement de la Sécurité sociale. Egalement dénommées mutuelles santé, elles viennent en complément des garanties de base. Elles prennent en charge tout ou partie des dépenses non couvertes par l'Assurance maladie et celles qui le sont très faiblement.

De façon générale, celles-ci prennent en charge les consultations et soins médicaux, les frais d'hospitalisation ou encore les médicaments sur ordonnance médicale. Toutefois, certaines offres proposent également le remboursement de quelques soins spécialisés (ostéopathie, chiropraxie, podologie, acupuncture, diététique...).

Après enquête auprès de plusieurs assurances santé (MGEN, Unéo, MACSF, Harmonie mutuelle), celles-ci n'interviennent pas dans la prise en charge d'une injection de PRP.

N'étant pas considéré comme un médicament auprès des autorités de santé, le PRP ne dispose pas d'Autorisation de mise sur le marché (AMM), ni d'une évaluation de son niveau de Service Médical Rendu (SMR) à ce jour. Ces conditions sont jugées nécessaires par les assurances afin qu'un produit thérapeutique soit éligible à un remboursement.

De même, bien que pratiqué par des médecins spécialistes (chirurgiens orthopédiques, médecins du sport...) et pouvant très certainement être associé à un soin spécialisé, le PRP ne figure pas non plus dans la liste des prestations dites de « médecines douces » (ostéopathie, chiropraxie...) chez les mutuelles santé.

Les injections sont donc entièrement à la charge des patients en France.

II. Perspectives de prises en charges

Bien que le PRP connaisse un essor considérable depuis plusieurs années et qu'on le retrouve au sein de la stratégie thérapeutique de certaines pathologies, le manque de prise en charge par les organismes est certainement un frein au développement de cette thérapie. Quelles peuvent être les perspectives d'évolution devant cette problématique ?

Nous allons nous intéresser aux différentes prises en charges envisageables en pratique notamment dans le cadre hospitalier, puis de façon plus globale.

A. Possibilité de prises en charge hospitalière

A l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), l'équipe du Laboratoire de culture et thérapie cellulaire de l'hôpital de la Conception travaille depuis plusieurs années sur le PRP, et notamment sur l'optimisation du procédé de fabrication du PRP afin d'obtenir un produit cellulaire pourvu de caractéristiques biologiques optimales, compatible avec une utilisation clinique et susceptible d'obtenir des résultats satisfaisants [53], [117]–[120].

Des patients souffrant d'arthrose sont pris en charge par l'unité de thérapie cellulaire qui réalise le prélèvement et la préparation du PRP. L'injection est réalisée par les chirurgiens orthopédiques de l'AP-HM.

Actuellement, le PRP est réalisé lors de consultations externes et ne rentre dans aucune case de remboursement, puisqu'aucun acte ou prestation ne lui a été encore attribué. L'injection n'est pas facturée au patient, et cela représente un manque à gagner conséquent pour l'hôpital au vu du coût de préparation de cette thérapie. Quelles seraient les solutions envisageables pour un établissement de santé afin de limiter cette dépense d'argent ?

a. Hôpitaux de jour et rescrit tarifaire

Les prises en charge de moins d'une journée (également appelées prises en charge sans nuitée) correspondent à des soins qui relèvent en principe de l'activité externe, mais peuvent donner lieu à facturation, sous certaines conditions. Il s'agit, par conséquent, d'actes à la frontière des soins externes et de l'hospitalisation. Une « séance » d'injection de PRP pourrait-elle faire l'objet d'une telle prise en charge au sein d'un établissement de santé ?

Pour pouvoir facturer un Groupe Homogène de Séjour (GHS) dans le cadre d'une hospitalisation de moins d'une journée, la prise en charge doit être soumise à certaines conditions cumulatives :

- ❖ Une admission dans une structure d'hospitalisation de jour, disposant de moyens en locaux, en matériel et en personnel ;
- ❖ Un environnement respectant les conditions de fonctionnement relatives à la pratique de l'anesthésie, ou une prise en charge par une équipe paramédicale et médicale dont

la coordination est assurée par un professionnel médical (médecin, chirurgien-dentiste ou sages-femme) et qui donne lieu à la rédaction d'un compte-rendu d'hospitalisation ;

- ❖ L'utilisation d'un lit ou d'une place pour une durée nécessaire à la réalisation de l'acte.

Jusqu'alors, la mise en place de l'ensemble de ces conditions serait tout à fait possible dans le cadre d'une prise en charge avec injection de PRP.

Selon les types de prises en charge, des critères adaptés ont été établis par l'Instruction N° DGOS/R1/DSS/1A/2020/52 du 10 septembre 2020 relative à la gradation des prises en charge ambulatoires. A titre d'illustration, l'un des critères de facturation correspond à une prise en charge caractérisée par la réalisation d'un acte CCAM dit « classant ». Le PRP n'étant pas rattaché à quelconque acte CCAM, il ne peut donc pas en principe donner lieu à facturation d'un GHS selon ce critère.

Un autre critère possible est celui d'une prise en charge « de médecine ». Celle-ci peut correspondre à une prise en charge sans acte classant mais qui mobilise au moins trois interventions coordonnées par un professionnel médical. Pour pouvoir être dénombrée, une intervention doit soit être caractérisée par un acte CCAM, soit avoir été réalisée directement auprès du patient par un professionnel de santé. Si un professionnel médical effectue à lui seul toutes les interventions, l'ensemble de ses interventions peut être dénombré. Dans le cas contraire, chaque professionnel intervenant directement auprès du patient doit relever de spécialités distinctes pour que leurs interventions puissent être dénombrées. Les interventions de l'ensemble des autres professionnels, comme les soins courants pratiqués par les infirmiers (tels que, la surveillance des constantes du patient, la réalisation de pansements, la mise en place d'une perfusion), peuvent également être dénombrées.

Au sein de l'hôpital de la Conception à l'AP-HM, une « séance » de PRP fait intervenir plusieurs professionnels de santé :

- ❖ le prélèvement sanguin est réalisé par une infirmière,
- ❖ la préparation du PRP est effectuée par un biologiste ou un technicien de laboratoire,
- ❖ l'injection est pratiquée par le médecin.

Seulement, dans le cas d'une injection de PRP, il semblerait plutôt que l'ensemble de la procédure (acte de prélèvement, préparation et injection) soit considéré comme une seule intervention quel que soit le nombre d'intervenant. En effet, d'après l'Instruction citée précédemment, un biologiste qui traite un prélèvement au sein du laboratoire ne peut être dénombré comme un intervenant supplémentaire puisque non pratiqué auprès du patient.

Toujours dans le cadre d'une prise en charge « de médecine », celle-ci peut également justifier une hospitalisation de jour et la facturation d'un GHS si elle nécessite un temps de surveillance du patient ou de réalisation plus important, ou nécessite des conditions d'asepsie spécifiques, indépendamment du nombre d'interventions réalisées. Cette situation est dénommée « surveillance particulière ».

Au sein du LCTC de l'AP-HM, la préparation du PRP est réalisée en zone d'atmosphère contrôlée sous hotte à flux laminaire, dans un environnement comparable à celui d'un bloc opératoire. Toutefois, il semblerait que cette préparation sous conditions d'asepsie spécifiques ne soit pas recevable dans le cadre d'une prise en charge de PRP en hospitalisation de jour, car non réalisée directement auprès du patient.

La mise en place d'une facturation en hôpital de jour d'une injection de PRP ne semble pas rentrer dans le cadre réglementaire de la facturation des prises en charge

ambulatoire. Toutefois, il est possible pour un établissement de santé d'obtenir une prise de position de l'administration concernant les conditions de facturation d'une prise en charge de moins d'une journée, en fournissant un rescrit tarifaire. Celui-ci doit comprendre une présentation complète, précise et détaillée du protocole de prise en charge. Le ministère publie la demande qui sera examinée dans un délai de 3 mois. La réponse est par la suite rendue publique.

b. Mise en place d'un acte payant

Au sein d'une structure hospitalière publique, il est possible de mettre en place un acte payant pour une prestation n'étant pas soumise à un acte de la CCAM ou à un Groupe homogène de séjour (GHS).

Pour cela, une demande de décision tarifaire doit être déposée auprès du service de Contrôle de gestion de l'établissement. Ce dernier réalisera une étude médico-économique sur la base des données cliniques du service demandeur et des données économiques des structures extérieures, afin de proposer un tarif à la Direction des affaires financières de l'établissement. Après approbation par le directeur et conformément à l'article L.6143-7 du CSP, la décision tarifaire fait l'objet d'une publication officielle.

B. Cas général

Le PRP est largement utilisé en dehors du cadre hospitalier puisqu'aucune restriction de lieu n'est prévue par la législation française. Quelles démarches ou situations particulières pourraient entraîner un remboursement auprès de la Sécurité sociale ?

a. Demande d'inscription d'un acte à la CCAM

La procédure d'inscription d'un acte sur la liste de la CCAM a été fixée par la loi de réforme de l'Assurance Maladie du 13 août 2004. Cette procédure regroupe 8 étapes successives au travers différentes institutions (Annexe 4).

L'expression de la demande se fait auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS), autorité publique indépendante à caractère scientifique. Cette demande peut émaner de la HAS elle-même, de l'UNCAM, de l'État ou encore d'une société savante ou un organisme professionnel.

Une évaluation médicale est réalisée par la HAS à partir de 2 critères (art R.162-52-1 du CSS) : l'intérêt thérapeutique ou diagnostic de l'acte et son intérêt de santé publique attendu, permettant d'évaluer le service attendu (SA) d'un acte ou d'une prestation par rapport aux traitements thérapeutiques alternatifs. L'UNCAM réalise ensuite une évaluation scientifique et technique (hiérarchisation), puis une évaluation médico-économique afin de définir « le tarif de l'acte ou de la prestation dans le respect des règles de hiérarchisation » (article R.162-52). L'UNCAM consulte l'Union nationale des organismes d'assurance maladie complémentaire (UNOCAM) sur l'inscription au remboursement des actes et prestations, avant de rendre sa décision d'inscription. Dès lors, si cette décision n'est pas opposée par le ministre compétent, elle est publiée au Journal Officiel.

En France, une demande d'inscription de l'acte d'injection de PRP pourrait être menée par une société savante comme le Groupe de Recherche sur les Injections de PRP (GRIP), qui émet des recommandations de bonnes pratiques et de bon usage comme nous avons pu les citer précédemment [103].

Avec son fort intérêt de santé publique, notamment son impact sur la qualité de vie des patients et sa capacité à répondre à un besoin thérapeutique non couvert, le traitement par injection de PRP pourrait bénéficier d'un service attendu jugé satisfaisant par la HAS. A ceci s'ajoute le nombre élevé d'études cliniques randomisées contrôlées démontrant sa sécurité d'emploi, son niveau d'efficacité et du peu d'effets indésirables liés à sa pratique.

b. Demande d'inscription des dispositifs médicaux à la Liste de produits et prestations remboursables (LPPR)

Comme vu précédemment, le PRP est obtenu dans la grande majorité des cas par l'utilisation des dispositifs médicaux prévus à cet effet par les industriels et que ceux-ci ont un coût non négligeable. Il serait alors intéressant que le coût à la charge du praticien puisse être remboursé par l'Assurance Maladie. Tout comme les médicaments onéreux, il existe une liste des dispositifs médicaux éligibles à un remboursement et contenant les données nécessaires à la facturation d'un code.

L'inscription sur la LPPR prévue à l'article L.165-1 du CSS est une décision du Ministre chargé de la Sécurité sociale et du Ministre chargé de la Santé, après avis de la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS), commission spécialisée de la HAS en charge de l'évaluation de ces catégories de produits.

Un dossier de demande d'inscription doit être déposé par un fabricant, un distributeur ou un prestataire qui souhaite faire inscrire tout produit sous un nom de marque. La demande doit être déposée auprès du Comité économique des produits de santé (CEPS) et est composée de trois parties permettant de démontrer le bénéfice clinique du produit DM, ainsi que sa place dans la stratégie thérapeutique, diagnostique ou de compensation du handicap :

- ❖ une synthèse et identification de la demande,
- ❖ un dossier médico-technique comprenant une information descriptive du produit, son mode d'action, la description des actes et prestations associés à l'utilisation du DM, l'identification des données cliniques disponibles, la démonstration du SA revendiqué, l'intérêt de santé publique, ainsi que la population cible,
- ❖ un dossier économique.

A noter que ce dossier apporte également les informations requises si l'utilisation du dispositif médical nécessite la création ou la modification d'un acte à la NGAP ou à la CCAM.

La CNEDiMTS, en charge de l'évaluation, émet un avis qui porte notamment sur l'appréciation du service attendu/rendu (SA/SR) et, si ce dernier est suffisant, sur l'appréciation de l'amélioration du service attendu/rendu (ASA/ASR).

D'autre part, l'inscription d'un DM sur la LPPR pouvant avoir un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance maladie, un dossier en vue d'un avis d'efficience doit être déposé auprès de la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP).

c. Prise en charge dans le cadre d'un accident du travail ou maladie professionnelle

Si l'on prend comme exemple l'utilisation du PRP dans le cadre du traitement de l'arthrose ou des tendinopathies, il s'agit là de pathologies pouvant survenir après un accident du travail ou de façon plus chronique, être reconnu comme maladie professionnelle selon l'activité exercée.

En France, tous les soins liés à un accident du travail ou une maladie professionnelle sont pris en charge à 100 %. Cependant, ceci est seulement valable sur la base et dans la limite des

tarifs de la Sécurité sociale. Les éventuels suppléments ne sont pas pris en charge par l'Assurance Maladie.

Certains dispositifs médicaux sont exceptionnellement pris en charge à 150 % sur la base des tarifs de la Sécurité sociale, mais uniquement s'ils sont médicalement justifiés et liés à la nécessité du traitement et s'ils sont inscrits sur la liste des produits et prestations (LPP).

Avec la réglementation actuelle, la prise en charge thérapeutique de certaines pathologies par PRP ne répond pas aux conditions nécessaires de l'Assurance maladie pour un remboursement à 100% des actes et dispositifs médicaux.

Toutefois, dans des situations particulières (en cas de revenus modestes et en présence d'une situation matérielle rendue difficile par un état de santé comme une maladie, un accident du travail, un handicap, une invalidité), l'action sanitaire et sociale de l'Assurance Maladie permet de bénéficier d'une aide financière ponctuelle.

Cette aide financière individuelle permet notamment dans le cadre de l'accès aux soins pour tous, de faire face aux dépenses non remboursées lorsque les soins sont médicalement justifiés, par exemple pour des prothèses dentaires, des frais d'optique, des appareils auditifs, des frais liés à une hospitalisation...

Des dossiers de demandes d'aides concernant une prise en charge par injection de PRP pourraient être déposés en fonction des conditions sociales des patients. Ces aides facultatives sont ensuite examinées par une commission de l'Assurance Maladie, et les refus ne peuvent pas être contestés.

CONCLUSION

Sur le papier, le PRP est le candidat biologique autologue idéal en médecine régénérative. Simple d'utilisation et capable de fournir un panel de molécules bioactives, ses capacités de cicatrisation et de remodelage des tissus semblent évidentes. Seulement, nombreuses sont les thérapies ayant montré des propriétés intéressantes in vitro, mais dont les effets ne se transposent pas en clinique chez l'homme. L'engouement grandissant autour de cette thérapie, des industriels se sont penchés sur le sujet et mis à produire de nombreux dispositifs médicaux permettant de préparer du PRP. Ce lobbying industriel entraîna une hausse de son utilisation clinique, mais contribua également à une hétérogénéité sans précédent dans le domaine de la médecine régénérative. Par la multitude de composition de PRP différents obtenus, de nombreux résultats cliniques ne furent pas ceux escomptés, avec parfois des résultats contradictoires pour une même indication.

Pour pallier à ce manque de standardisation en pratique courante, des sociétés savantes ont émis des classifications afin de caractériser les produits injectés de façon à pouvoir clarifier les résultats obtenus. Les pratiques ne convergeant pas vers une procédure standard optimale de préparation de PRP, car une formulation de PRP donnée pourrait avoir des résultats dans une indication et pas dans une autre, et compte tenu de la multitude de dispositifs médicaux disponibles, une caractérisation biologique semble indispensable. Pourtant, cette caractérisation si importante du PRP présente une faible adhésion par les praticiens, en raison du coût que cela représente.

Par ailleurs, le PRP ne disposant pas d'indications reconnues et validées par les autorités de santé, des recommandations d'usage sont régulièrement émises par des groupes de travail ou sociétés savantes. Aujourd'hui, les indications reconnues du PRP sont l'arthrose à un stade

modéré ainsi que certaines tendinopathies. Toutefois, ces experts restent prudents et rappellent la nécessité et l'importance de continuer la mise en place de nouvelles études randomisées contrôlées afin de déterminer la réelle efficacité du PRP dans la multitude d'indications qui lui sont attribués.

Pour l'instant, le PRP ne bénéficie d'aucun statut spécifique en France. La législation autour de ce produit reste assez floue comparée à certains pays Européens. Sa pratique est autorisée mais n'est pas soumise à conditions ou contrôles. Selon les directives européennes en mesures, certains pays comme l'Espagne, la Suisse ou encore l'Allemagne considèrent aujourd'hui le PRP comme un médicament/produit pharmaceutique à statut particulier avec des exigences de qualité, sécurité et efficacité.

Les autorités françaises auraient tout intérêt à se pencher désormais sur le cadre de l'utilisation de cette thérapie et de définir précisément des exigences adéquates pour le bon développement du PRP.

Devant l'absence de réelle appartenance à une classe de produit thérapeutique et non encadré par les autorités françaises, le PRP n'est pas remboursé par le système d'Assurance Maladie. Il est aujourd'hui à la charge totale du patient.

Les perspectives d'évolution sont multiples (inscription des dispositifs médicaux à la LPPR, création d'un acte médical codé ou rattachement à un acte déjà existant, changement de statut du PRP pour un remboursement par les mutuelles...), mais il relève des organismes scientifiques et des industriels d'entamer les démarches nécessaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] J. Gordon Betts *et al.*, *Anatomy and Physiology*. Houston, Texas: OpenStax, 2013. [En ligne]. Disponible sur: <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology/pages/18-4-leukocytes-and-platelets>
- [2] Bellucci S., *Physiologie de l'hémostase primaire*. EMC-Hématologie, 2002.
- [3] P. A. M. Everts *et al.*, « Platelet-rich plasma and platelet gel: a review », *J Extra Corpor Technol*, vol. 38, n° 2, p. 174-187, juin 2006.
- [4] D. Zucker-Franklin, « Platelet Structure and Function », in *Thrombopoiesis and Thrombopoietins*, D. J. Kuter, P. Hunt, W. Sheridan, et D. Zucker-Franklin, Éd. Totowa, NJ: Humana Press, 1997, p. 41-62. doi: 10.1007/978-1-4612-3958-1_2.
- [5] O. Behnke et A. Forer, « From megakaryocytes to platelets: platelet morphogenesis takes place in the bloodstream », *Eur J Haematol Suppl*, vol. 61, p. 3-23, 1998, doi: 10.1111/j.1600-0609.1998.tb01052.x.
- [6] A. D. Michelson, « Thrombin-induced down-regulation of the platelet membrane glycoprotein Ib-IX complex », *Semin Thromb Hemost*, vol. 18, n° 1, p. 18-27, janv. 1992, doi: 10.1055/s-2007-1002406.
- [7] P. Harrison et E. M. Cramer, « Platelet alpha-granules », *Blood Rev*, vol. 7, n° 1, p. 52-62, mars 1993, doi: 10.1016/0268-960x(93)90024-x.
- [8] R. Flaumenhaft, « Molecular basis of platelet granule secretion », *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 23, n° 7, p. 1152-1160, juill. 2003, doi: 10.1161/01.ATV.0000075965.88456.48.
- [9] P. Blair et R. Flaumenhaft, « Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates », *Blood Rev*, vol. 23, n° 4, p. 177-189, juill. 2009, doi: 10.1016/j.blre.2009.04.001.
- [10] A. McNicol et S. J. Israels, « Platelet Dense Granules: Structure, Function and Implications for Haemostasis », *Thrombosis Research*, vol. 95, n° 1, p. 1-18, juill. 1999, doi: 10.1016/S0049-3848(99)00015-8.
- [11] D. N. Herndon, « Growth Factors: Local and Systemic », *Arch Surg*, vol. 128, n° 11, p. 1227, nov. 1993, doi: 10.1001/archsurg.1993.01420230055009.
- [12] D. J. Sánchez-González, E. Méndez-Bolaina, et N. I. Trejo-Bahena, « Platelet-rich plasma peptides: key for regeneration », *Int J Pept*, vol. 2012, p. 532519, 2012, doi: 10.1155/2012/532519.
- [13] T. Molloy, Y. Wang, et G. Murrell, « The roles of growth factors in tendon and ligament healing », *Sports Med*, vol. 33, n° 5, p. 381-394, 2003, doi: 10.2165/00007256-200333050-00004.
- [14] E. Anitua *et al.*, « Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture », *J Orthop Res*, vol. 23, n° 2, p. 281-286, mars 2005, doi: 10.1016/j.orthres.2004.08.015.

- [15] D. M. Ranly *et al.*, « Platelet-derived growth factor inhibits demineralized bone matrix-induced intramuscular cartilage and bone formation. A study of immunocompromised mice », *J Bone Joint Surg Am*, vol. 87, n° 9, p. 2052-2064, sept. 2005, doi: 10.2106/JBJS.D.02752.
- [16] C. H. Heldin et B. Westermark, « Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor », *Physiol Rev*, vol. 79, n° 4, p. 1283-1316, oct. 1999, doi: 10.1152/physrev.1999.79.4.1283.
- [17] R. H. Alvarez, H. M. Kantarjian, et J. E. Cortes, « Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease », *Mayo Clin Proc*, vol. 81, n° 9, p. 1241-1257, sept. 2006, doi: 10.4065/81.9.1241.
- [18] S. Barrientos, O. Stojadinovic, M. S. Golinko, H. Brem, et M. Tomic-Canic, « Growth factors and cytokines in wound healing », *Wound Repair Regen*, vol. 16, n° 5, p. 585-601, oct. 2008, doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x.
- [19] G. Hosgood, « Wound healing. The role of platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta », *Vet Surg*, vol. 22, n° 6, p. 490-495, déc. 1993, doi: 10.1111/j.1532-950x.1993.tb00426.x.
- [20] W. A. Border et N. A. Noble, « Transforming growth factor beta in tissue fibrosis », *N Engl J Med*, vol. 331, n° 19, p. 1286-1292, nov. 1994, doi: 10.1056/NEJM199411103311907.
- [21] G. Breier, « Functions of the VEGF/VEGF receptor system in the vascular system », *Semin Thromb Hemost*, vol. 26, n° 5, p. 553-559, 2000, doi: 10.1055/s-2000-13212.
- [22] C. J. Robinson et S. E. Stringer, « The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors », *J Cell Sci*, vol. 114, n° Pt 5, p. 853-865, mars 2001.
- [23] T. E. Foster, B. L. Puskas, B. R. Mandelbaum, M. B. Gerhardt, et S. A. Rodeo, « Platelet-Rich Plasma: From Basic Science to Clinical Applications », *Am J Sports Med*, vol. 37, n° 11, p. 2259-2272, nov. 2009, doi: 10.1177/0363546509349921.
- [24] V. Pavlovic, M. Ciric, V. Jovanovic, et P. Stojanovic, « Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components », *Open Medicine*, vol. 11, n° 1, p. 242-247, janv. 2016, doi: 10.1515/med-2016-0048.
- [25] P. Everts, K. Onishi, P. Jayaram, J. F. Lana, et K. Mautner, « Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020 », *IJMS*, vol. 21, n° 20, p. 7794, oct. 2020, doi: 10.3390/ijms21207794.
- [26] D. LeRoith, « Insulin-like Growth Factors in Health and Disease », *Ann Intern Med*, vol. 116, n° 10, p. 854, mai 1992, doi: 10.7326/0003-4819-116-10-854.
- [27] J. H.-C. Wang, « Mechanobiology of tendon », *J Biomech*, vol. 39, n° 9, p. 1563-1582, 2006, doi: 10.1016/j.jbiomech.2005.05.011.
- [28] N. T. Bennett et G. S. Schultz, « Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors », *Am J Surg*, vol. 165, n° 6, p. 728-737, juin 1993, doi: 10.1016/s0002-9610(05)80797-4.
- [29] P. Martin, « Wound healing--aiming for perfect skin regeneration », *Science*, vol. 276, n° 5309, p. 75-81, avr. 1997, doi: 10.1126/science.276.5309.75.

- [30] K. Ghoshal et M. Bhattacharyya, « Overview of Platelet Physiology: Its Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis », *The Scientific World Journal*, vol. 2014, p. 1-16, 2014, doi: 10.1155/2014/781857.
- [31] H. H. Versteeg, J. W. M. Heemskerk, M. Levi, et P. H. Reitsma, « New fundamentals in hemostasis », *Physiol Rev*, vol. 93, n° 1, p. 327-358, janv. 2013, doi: 10.1152/physrev.00016.2011.
- [32] P. Harrison, « Platelet function analysis », *Blood Reviews*, vol. 19, n° 2, p. 111-123, mars 2005, doi: 10.1016/j.blre.2004.05.002.
- [33] J.-F. Kaux, N. Degraeve, et J.-M. Crielaard, « Platelet rich plasma: traitement des tendinopathies chroniques? Revue de la littérature », *Journal de Traumatologie du Sport*, vol. 24, n° 2, p. 99-102, juill. 2007, doi: 10.1016/j.jts.2007.03.002.
- [34] P. Jurasz, D. Alonso-Escolano, et M. W. Radomski, « Platelet--cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation », *Br J Pharmacol*, vol. 143, n° 7, p. 819-826, déc. 2004, doi: 10.1038/sj.bjp.0706013.
- [35] M. H. F. Klinger, D. Wilhelm, S. Bubel, M. Sticherling, J.-M. Schröder, et W. Kühnel, « Immunocytochemical Localization of the Chemokines RANTES and MIP-1 α within Human Platelets and Their Release during Storage », *Int Arch Allergy Immunol*, vol. 107, n° 4, p. 541-546, 1995, doi: 10.1159/000237097.
- [36] L. A. Gaydos, E. J. Freireich, et N. Mantel, « The quantitative relation between platelet count and hemorrhage in patients with acute leukemia », *N Engl J Med*, vol. 266, p. 905-909, mai 1962, doi: 10.1056/NEJM196205032661802.
- [37] D. M. Dohan Ehrenfest, L. Rasmusson, et T. Albrektsson, « Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) », *Trends Biotechnol*, vol. 27, n° 3, p. 158-167, mars 2009, doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009.
- [38] E. Anitua, « Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants », *Int J Oral Maxillofac Implants*, vol. 14, n° 4, p. 529-535, août 1999.
- [39] F. Luengo Gimeno, S. Gatto, J. Ferro, J. O. Croxatto, et J. E. Gallo, « Preparation of platelet-rich plasma as a tissue adhesive for experimental transplantation in rabbits », *Thromb J*, vol. 4, p. 18, sept. 2006, doi: 10.1186/1477-9560-4-18.
- [40] T. Burnouf, C.-Y. Su, M. Radosevich, H. Goubran, et M. El-Ekiaby, « Blood-derived biomaterials: fibrin sealant, platelet gel and platelet fibrin glue », *ISBT Science Series*, vol. 4, n° 1, p. 136-142, mars 2009, doi: 10.1111/j.1751-2824.2009.01222.x.
- [41] R. E. Marx, E. R. Carlson, R. M. Eichstaedt, S. R. Schimmele, J. E. Strauss, et K. R. Georgeff, « Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts », *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, vol. 85, n° 6, p. 638-646, juin 1998, doi: 10.1016/s1079-2104(98)90029-4.
- [42] R. E. Marx, « Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? », *Implant Dent*, vol. 10, n° 4, p. 225-228, 2001, doi: 10.1097/00008505-200110000-00002.
- [43] R. E. Marx, « Platelet-rich plasma: evidence to support its use », *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 62, n° 4, p. 489-496, avr. 2004, doi: 10.1016/j.joms.2003.12.003.

- [44] R. Dhurat et M. Sukesh, « Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective », *J Cutan Aesthet Surg*, vol. 7, n° 4, p. 189-197, déc. 2014, doi: 10.4103/0974-2077.150734.
- [45] J. Magalon *et al.*, « Technical and biological review of authorized medical devices for platelets-rich plasma preparation in the field of regenerative medicine », *Platelets*, vol. 32, n° 2, p. 200-208, févr. 2021, doi: 10.1080/09537104.2020.1832653.
- [46] R. Landesberg, M. Roy, et R. S. Glickman, « Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation », *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, vol. 58, n° 3, p. 297-300, mars 2000, doi: 10.1016/S0278-2391(00)90058-2.
- [47] S. S. Scherer *et al.*, « Nonactivated versus thrombin-activated platelets on wound healing and fibroblast-to-myofibroblast differentiation in vivo and in vitro », *Plast Reconstr Surg*, vol. 129, n° 1, p. 46e-54e, janv. 2012, doi: 10.1097/PRS.0b013e3182362010.
- [48] L. A. Rossi, I. R. Murray, C. R. Chu, G. F. Muschler, S. A. Rodeo, et N. S. Piuze, « Classification systems for platelet-rich plasma », *The Bone & Joint Journal*, vol. 101-B, n° 8, p. 891-896, août 2019, doi: 10.1302/0301-620X.101B8.BJJ-2019-0037.R1.
- [49] D. M. Dohan Ehrenfest, L. Rasmusson, et T. Albrektsson, « Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) », *Trends in Biotechnology*, vol. 27, n° 3, p. 158-167, mars 2009, doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009.
- [50] J. M. DeLong, R. P. Russell, et A. D. Mazzocca, « Platelet-rich plasma: the PAW classification system », *Arthroscopy*, vol. 28, n° 7, p. 998-1009, juill. 2012, doi: 10.1016/j.arthro.2012.04.148.
- [51] A. Mishra, K. Harmon, J. Woodall, et A. Vieira, « Sports medicine applications of platelet rich plasma », *Curr Pharm Biotechnol*, vol. 13, n° 7, p. 1185-1195, juin 2012, doi: 10.2174/138920112800624283.
- [52] K. Mautner *et al.*, « A call for a standard classification system for future biologic research: the rationale for new PRP nomenclature », *PM R*, vol. 7, n° 4 Suppl, p. S53-S59, avr. 2015, doi: 10.1016/j.pmrj.2015.02.005.
- [53] J. Magalon *et al.*, « DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices », *BMJ Open Sport Exerc Med*, vol. 2, n° 1, p. e000060, févr. 2016, doi: 10.1136/bmjsem-2015-000060.
- [54] J. F. S. D. Lana *et al.*, « Contributions for classification of platelet rich plasma – proposal of a new classification: MARSPILL », *Regenerative Medicine*, vol. 12, n° 5, p. 565-574, juill. 2017, doi: 10.2217/rme-2017-0042.
- [55] P. Harrison et the Subcommittee on Platelet Physiology, « The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: guidance from the SSC of the ISTH », *J Thromb Haemost*, vol. 16, n° 9, p. 1895-1900, sept. 2018, doi: 10.1111/jth.14223.
- [56] E. Kon *et al.*, « Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: an expert opinion and proposal for a novel classification and coding system », *Expert Opin Biol Ther*, vol. 20, n° 12, p. 1447-1460, déc. 2020, doi: 10.1080/14712598.2020.1798925.

- [57] A. Mishra *et al.*, « Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation », *Tissue Eng Part C Methods*, vol. 15, n° 3, p. 431-435, sept. 2009, doi: 10.1089/ten.tec.2008.0534.
- [58] L. He, Y. Lin, X. Hu, Y. Zhang, et H. Wu, « A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro », *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, vol. 108, n° 5, p. 707-713, nov. 2009, doi: 10.1016/j.tripleo.2009.06.044.
- [59] L. Cox, « Tiger Admits to Platelet-Rich Plasma Therapy, What's That? », *ABC News*. Consulté le: juin 08, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://abcnews.go.com/Health/Technology/tiger-woods-admits-platelet-rich-plasma-therapy/story?id=10303312>
- [60] P. Newman, « Rafael Nadal learns to control pain in fighting back to No 1 again », *The Independent*. Consulté le: juin 08, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.independent.co.uk/sport/tennis/rafael-nadal-learns-control-pain-fighting-back-no-1-again-8867473.html>
- [61] A. Schwarz, « A Promising Treatment for Athletes, in Blood », *The New York Times*, févr. 16, 2009. Consulté le: juin 08, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nytimes.com/2009/02/17/sports/17blood.html>
- [62] F. Berenbaum, « Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) », *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 21, n° 1, p. 16-21, janv. 2013, doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012.
- [63] M. A. Greene et R. F. Loeser, « Aging-related inflammation in osteoarthritis », *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 23, n° 11, p. 1966-1971, nov. 2015, doi: 10.1016/j.joca.2015.01.008.
- [64] D. S. Jevsevar *et al.*, « The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition », *J Bone Joint Surg Am*, vol. 95, n° 20, p. 1885-1886, oct. 2013, doi: 10.2106/00004623-201310160-00010.
- [65] T. E. McAlindon *et al.*, « OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis », *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 22, n° 3, p. 363-388, mars 2014, doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
- [66] A. J. Kompel, F. W. Roemer, A. M. Murakami, L. E. Diaz, M. D. Crema, et A. Guermazi, « Intra-articular Corticosteroid Injections in the Hip and Knee: Perhaps Not as Safe as We Thought? », *Radiology*, vol. 293, n° 3, p. 656-663, déc. 2019, doi: 10.1148/radiol.2019190341.
- [67] K. L. Bennell, D. J. Hunter, et K. L. Paterson, « Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis », *Curr Rheumatol Rep*, vol. 19, n° 5, p. 24, mai 2017, doi: 10.1007/s11926-017-0652-x.
- [68] W.-L. Dai, A.-G. Zhou, H. Zhang, et J. Zhang, « Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials », *Arthroscopy*, vol. 33, n° 3, p. 659-670.e1, mars 2017, doi: 10.1016/j.arthro.2016.09.024.

- [69] G. Filardo *et al.*, « Platelet-Rich Plasma Intra-articular Knee Injections Show No Superiority Versus Viscosupplementation: A Randomized Controlled Trial », *Am J Sports Med*, vol. 43, n° 7, p. 1575-1582, juill. 2015, doi: 10.1177/0363546515582027.
- [70] A. Kabiri, E. Esfandiari, A. Esmaeili, B. Hashemibeni, A. Pourazar, et M. Mardani, « Platelet-rich plasma application in chondrogenesis », *Adv Biomed Res*, vol. 3, p. 138, 2014, doi: 10.4103/2277-9175.135156.
- [71] E. A. Sundman *et al.*, « The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis », *Am J Sports Med*, vol. 42, n° 1, p. 35-41, janv. 2014, doi: 10.1177/0363546513507766.
- [72] E. Kon, G. Filardo, A. Di Martino, et M. Marcacci, « Platelet-rich plasma (PRP) to treat sports injuries: evidence to support its use », *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, vol. 19, n° 4, p. 516-527, avr. 2011, doi: 10.1007/s00167-010-1306-y.
- [73] G. Milano *et al.*, « Repeated platelet concentrate injections enhance reparative response of microfractures in the treatment of chondral defects of the knee: an experimental study in an animal model », *Arthroscopy*, vol. 28, n° 5, p. 688-701, mai 2012, doi: 10.1016/j.arthro.2011.09.016.
- [74] F. Eymard *et al.*, « Intra-articular injections of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis: a consensus statement from French-speaking experts », *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, juin 2020, doi: 10.1007/s00167-020-06102-5.
- [75] K.-V. Chang, C.-Y. Hung, F. Aliwarga, T.-G. Wang, D.-S. Han, et W.-S. Chen, « Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis », *Arch Phys Med Rehabil*, vol. 95, n° 3, p. 562-575, mars 2014, doi: 10.1016/j.apmr.2013.11.006.
- [76] L. Shen, T. Yuan, S. Chen, X. Xie, et C. Zhang, « The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials », *J Orthop Surg Res*, vol. 12, n° 1, p. 16, janv. 2017, doi: 10.1186/s13018-017-0521-3.
- [77] J. W. Belk, M. J. Kraeutler, D. A. Houck, J. A. Goodrich, J. L. Dragoo, et E. C. McCarty, « Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials », *Am J Sports Med*, vol. 49, n° 1, p. 249-260, janv. 2021, doi: 10.1177/0363546520909397.
- [78] F. Migliorini *et al.*, « Comparison between intra-articular infiltrations of placebo, steroids, hyaluronic and PRP for knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis », *Arch Orthop Trauma Surg*, juill. 2020, doi: 10.1007/s00402-020-03551-y.
- [79] B. J. F. Dean, P. Gettings, S. G. Dakin, et A. J. Carr, « Are inflammatory cells increased in painful human tendinopathy? A systematic review », *Br J Sports Med*, vol. 50, n° 4, p. 216-220, févr. 2016, doi: 10.1136/bjsports-2015-094754.
- [80] J. D. Rees, M. Stride, et A. Scott, « Tendons--time to revisit inflammation », *Br J Sports Med*, vol. 48, n° 21, p. 1553-1557, nov. 2014, doi: 10.1136/bjsports-2012-091957.
- [81] B. M. Andres et G. A. C. Murrell, « Treatment of tendinopathy: what works, what does not, and what is on the horizon », *Clin Orthop Relat Res*, vol. 466, n° 7, p. 1539-1554, juill. 2008, doi: 10.1007/s11999-008-0260-1.

- [82] T. M. Rodríguez, A. Saldías, M. Irigo, J. V. Zamora, M. J. Perone, et R. A. Dewey, « Effect of TGF- β 1 Stimulation on the Secretome of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stromal Cells », *Stem Cells Transl Med*, vol. 4, n° 8, p. 894-898, août 2015, doi: 10.5966/sctm.2015-0012.
- [83] M. Sánchez, E. Anitua, G. Orive, I. Mujika, et I. Andia, « Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries », *Sports Med*, vol. 39, n° 5, p. 345-354, 2009, doi: 10.2165/00007256-200939050-00002.
- [84] E. Anitua *et al.*, « Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture », *J Orthop Res*, vol. 23, n° 2, p. 281-286, mars 2005, doi: 10.1016/j.orthres.2004.08.015.
- [85] T. Molloy, Y. Wang, et G. Murrell, « The roles of growth factors in tendon and ligament healing », *Sports Med*, vol. 33, n° 5, p. 381-394, 2003, doi: 10.2165/00007256-200333050-00004.
- [86] F. Abat *et al.*, « Current trends in tendinopathy: consensus of the ESSKA basic science committee. Part II: treatment options », *J EXP ORTOP*, vol. 5, n° 1, p. 38, déc. 2018, doi: 10.1186/s40634-018-0145-5.
- [87] J. Fitzpatrick, M. Bulsara, et M. H. Zheng, « The Effectiveness of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Tendinopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials », *Am J Sports Med*, vol. 45, n° 1, p. 226-233, janv. 2017, doi: 10.1177/0363546516643716.
- [88] L. E. Miller, W. R. Parrish, B. Roides, et S. Bhattacharyya, « Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and meta-analysis of randomised injection-controlled trials », *BMJ Open Sport Exerc Med*, vol. 3, n° 1, p. e000237, nov. 2017, doi: 10.1136/bmjsem-2017-000237.
- [89] M.-T. Lin, C.-F. Chiang, C.-H. Wu, Y.-T. Huang, Y.-K. Tu, et T.-G. Wang, « Comparative Effectiveness of Injection Therapies in Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review, Pairwise and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials », *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 100, n° 2, p. 336-349.e15, févr. 2019, doi: 10.1016/j.apmr.2018.06.028.
- [90] M.-T. Lin, K.-C. Wei, et C.-H. Wu, « Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injection in Rotator Cuff Tendinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials », *Diagnostics*, vol. 10, n° 4, p. 189, mars 2020, doi: 10.3390/diagnostics10040189.
- [91] C. Liu, K. Yu, J. Bai, D. Tian, et G. Liu, « Platelet-rich plasma injection for the treatment of chronic Achilles tendinopathy: A meta-analysis », *Medicine*, vol. 98, n° 16, p. e15278, avr. 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000015278.
- [92] Y.-J. Zhang *et al.*, « Is Platelet-rich Plasma Injection Effective for Chronic Achilles Tendinopathy? A Meta-analysis », *Clin Orthop Relat Res*, vol. 476, n° 8, p. 1633-1641, août 2018, doi: 10.1007/s11999.0000000000000258.
- [93] L. Andriolo, S. A. Altamura, D. Reale, C. Candrian, S. Zaffagnini, et G. Filardo, « Nonsurgical Treatments of Patellar Tendinopathy: Multiple Injections of Platelet-Rich Plasma Are a Suitable Option: A Systematic Review and Meta-analysis », *Am J Sports Med*, vol. 47, n° 4, p. 1001-1018, mars 2019, doi: 10.1177/0363546518759674.

- [94] P. M. Ramos et H. A. Miot, « Female Pattern Hair Loss: a clinical and pathophysiological review », *An Bras Dermatol*, vol. 90, n° 4, p. 529-543, août 2015, doi: 10.1590/abd1806-4841.20153370.
- [95] R. Alves et R. Grimalt, « A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification », *Skin Appendage Disord*, vol. 4, n° 1, p. 18-24, janv. 2018, doi: 10.1159/000477353.
- [96] Z. J. Li *et al.*, « Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth », *Dermatol Surg*, vol. 38, n° 7 Pt 1, p. 1040-1046, juill. 2012, doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02394.x.
- [97] Y. Tomita, M. Akiyama, et H. Shimizu, « PDGF isoforms induce and maintain anagen phase of murine hair follicles », *J Dermatol Sci*, vol. 43, n° 2, p. 105-115, août 2006, doi: 10.1016/j.jdermsci.2006.03.012.
- [98] A. K. Gupta et J. L. Carviel, « Meta-analysis of efficacy of platelet-rich plasma therapy for androgenetic alopecia », *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 28, n° 1, p. 55-58, janv. 2017, doi: 10.1080/09546634.2016.1179712.
- [99] S. Giordano, M. Romeo, et P. Lankinen, « Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: Does it work? Evidence from meta analysis », *J Cosmet Dermatol*, vol. 16, n° 3, p. 374-381, sept. 2017, doi: 10.1111/jocd.12331.
- [100] A. G. Evans *et al.*, « Platelet-rich plasma as a therapy for androgenic alopecia: a systematic review and meta-analysis », *Journal of Dermatological Treatment*, p. 1-14, mai 2020, doi: 10.1080/09546634.2020.1770171.
- [101] R. H. Brook, M. R. Chassin, A. Fink, D. H. Solomon, J. Kosecoff, et R. E. Park, « A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies », *Int J Technol Assess Health Care*, vol. 2, n° 1, p. 53-63, 1986, doi: 10.1017/s0266462300002774.
- [102] C. R. Chu *et al.*, « Optimizing Clinical Use of Biologics in Orthopaedic Surgery: Consensus Recommendations From the 2018 AAOS/NIH U-13 Conference », *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, vol. 27, n° 2, p. e50-e63, janv. 2019, doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00305.
- [103] the GRIP (Groupe de Recherche sur les Injections de PRP, PRP Injection Research Group) *et al.*, « Intra-articular injections of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis: a consensus statement from French-speaking experts », *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, juin 2020, doi: 10.1007/s00167-020-06102-5.
- [104] A. K. Rastogi, K. W. Davis, A. Ross, et H. G. Rosas, « Fundamentals of Joint Injection », *AJR Am J Roentgenol*, vol. 207, n° 3, p. 484-494, sept. 2016, doi: 10.2214/AJR.16.16243.
- [105] T. Tischer *et al.*, « Platelet-rich plasma (PRP) as therapy for cartilage, tendon and muscle damage – German working group position statement », *J EXP ORTOP*, vol. 7, n° 1, p. 64, déc. 2020, doi: 10.1186/s40634-020-00282-2.
- [106] Grand View Research Inc., USA, « Global Platelet Rich Plasma market analysis and segment forecasts to 2025 ». 2018.
- [107] Grand View Research Inc., USA, « Platelet Rich Plasma Market Size, Share & Trends Analysis Report By Type, By Application (Orthopedics, Sports Medicine, Cosmetic

Surgery), By End-use (Hospitals, Clinics), By Region, And Segment Forecasts, 2021 - 2028 ». févr. 2021.

- [108] B. W. Oudelaar, J. C. Peerbooms, R. Huis In 't Veld, et A. J. H. Vochteloo, « Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature », *Am J Sports Med*, vol. 47, n° 2, p. 479-487, févr. 2019, doi: 10.1177/0363546517746112.
- [109] *Article L1221-8 - Code de la santé publique - Légifrance*. Consulté le: juin 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000033282002/
- [110] *Article L1243-1 - Code de la santé publique - Légifrance*. Consulté le: juin 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006686214/
- [111] *Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance*. Consulté le: juin 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037950971/
- [112] *Article R5211-3 - Code de la santé publique - Légifrance*. Consulté le: juin 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000020567046/
- [113] *Article L1211-8 - Code de la santé publique - Légifrance*. Consulté le: juin 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006686072/
- [114] *Article L1245-2 - Code de la santé publique - Légifrance*. Consulté le: juin 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006686256/2004-08-07
- [115] *Article L1242-1 - Code de la santé publique - Légifrance*. Consulté le: juin 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000025104370/
- [116] « Listado de productos sanitarios considerados como sistemas de obtención de PRP cerrados comunicados en la aplicación CCPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ». <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/plasma-rico-en-plaquetas-prp/listado-de-productos-sanitarios-considerados-como-sistemas-de-obtencion-de-prp-cerrados-comunicados-en-la-aplicacion-ccps/>
- [117] O. Bausset *et al.*, « Formulation and Storage of Platelet-Rich Plasma Homemade Product », *BioResearch Open Access*, vol. 1, n° 3, p. 115-123, juin 2012, doi: 10.1089/biores.2012.0225.
- [118] C. Bec *et al.*, « A Retrospective Analysis of Characteristic Features of Responders and Impaired Patients to a Single Injection of Pure Platelet-Rich Plasma in Knee Osteoarthritis », *JCM*, vol. 10, n° 8, p. 1748, avr. 2021, doi: 10.3390/jcm10081748.
- [119] M. L. Louis *et al.*, « Growth Factors Levels Determine Efficacy of Platelets Rich Plasma Injection in Knee Osteoarthritis: A Randomized Double Blind Noninferiority Trial Compared With Viscosupplementation », *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, vol. 34, n° 5, p. 1530-1540.e2, mai 2018, doi: 10.1016/j.arthro.2017.11.035.

- [120] J. Magalon *et al.*, « Characterization and Comparison of 5 Platelet-Rich Plasma Preparations in a Single-Donor Model », *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, vol. 30, n° 5, p. 629-638, mai 2014, doi: 10.1016/j.arthro.2014.02.020.

ANNEXES

ANNEXE 1. Lettre du laboratoire BD



BD Switzerland Sàrl
Terre Bonne Park – A4
Route de Crassier 17
1262 Eysins – Switzerland
Tel: +41 21 556 30 00
Fax: +41 21 556 30 99
www.bd.com

RE: Use of BD Vacutainer® Blood Collection Tubes for the creation of Platelet Rich Plasma

TO WHOM IT MAY CONCERN

Platelet Rich Plasma (PRP), is used for a range of therapy applications, by topical application or injection. Although PRP material is created from a venous blood sample, because of the need for topical application or injection, Medical devices for PRP preparation should comply with the European Directive on medical devices EC 93/42 (MDD) and the new Medical Devices Regulations 2017/745 (MDR).

BD Vacutainer® blood collection tubes are for In Vitro Diagnostics (IVD) purposes following European Directive EC 98/79. We would like to remind customers that the BD Vacutainer® blood collection tubes should NOT be used for PRP preparation. The use of the BD Vacutainer® blood collection tubes for the creation and application of PRP may lead to safety concerns and expose patients to medical hazards.

While BD does not sell a blood collection tube for PRP preparation, Regen Lab SA distributes the PRP medical device Regen™ THT Tube.

For further information regarding tubes for PRP use please contact:

Regen Lab SA
En Budron B2, Le Mont, 1052 Switzerland.
www.regenlab.com, +41 21 864 01 11, sales@regenlab.com

BD disclaims any warranty, including warranty of merchantability, fitness for a particular purpose or regarding the performance, safety and efficacy of the aforementioned product.

We remind you that it is the customer's entire responsibility to assume for (i) evaluating the safety, efficacy and appropriateness of the products customer buys for its intended use in such product and any other use, including any such use with customer's or any third party's compounds or other materials, (ii) validating the product it buys with respect to all materials, processes, storage, handling, and other uses and treatments thereof and (iii) the assembly, filling, labeling, packaging, storing and use of such product, all in accordance with recognized Good Manufacturing Practices and other appropriate, recognized industry standards.

Kind regards,

BD

Marketing Europe
BD – Preanalytical Systems

WEU 241.1



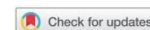
<http://www.tandfonline.com/iplt>
ISSN: 0953-7104 (print), 1369-1635 (electronic)

Platelets, Early Online: 1–12
© 2020 Taylor & Francis Group, LLC. DOI: <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1832653>



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

REVIEW



Technical and biological review of authorized medical devices for platelets-rich plasma preparation in the field of regenerative medicine

Jeremy Magalon^{1,2,3}, Thibault Brandin¹, Pauline Francois^{1,2}, Clara Degioanni¹, Lucille De Maria¹, Fanny Grimaud¹, Julie Veran¹, Françoise Dignat-George², & Florence Sabatier^{1,2,3}

¹Cell Therapy Laboratory, Hôpital De La Conception, AP-HM, Marseille, France, ²INSERM, INRA, C2VN, Aix Marseille Univ, Marseille, France, and ³SAS Remedex, Marseille, France

Abstract

Platelet-rich plasma (PRP) has seen increased interest and utilization over the past decade, particularly in the field of musculoskeletal disease. This growth has been accompanied by the development of medical devices to realize PRP preparation which includes blood collection, centrifugation, and PRP isolation. The final PRP composition is directly influenced by this preparation step and absence of biological quality control led to a lack of comparability between PRP products that could explain the large variability in the clinical benefit of PRP reported in literature. To circumvent this issue, the scientific community developed different PRP classifications but none of them have been adopted. The goal of this review is to furnish both technical and biological characteristics from PRP commercial systems. On review of 1379 studies, 105 studies were selected according to inclusion criteria for technical analysis and led to the identification of 50 commercial systems that have been classified in three technical categories based on the blood harvesting technique (tubes, syringes or bags). Twelve studies were selected and sufficiently describe biological characteristics from only 14 commercial systems from the 50 identified in the technical analysis. Inclusion of duplicates characterization from a same PRP system lead to the final analysis of 36 PRP preparations that met the inclusion criteria of the biological analysis. All these PRP preparations have been classified among the seven existing classifications. Comparison from all biological parameters and classifications revealed a large heterogeneity among the available current PRP commercial systems. Index of biological sensitivity of classifications to distinguish PRP preparations were also variable. Although these findings should help clinicians in selecting a system that meets their specific needs, this also raises the question to standardize the parameters to biologically define PRP preparation among users and to systematically performed PRP qualification when used.

Keywords

regenerative medicine, platelet-rich-plasma (PRP), platelets, quality control, classification

History

Received 4 September 2020
Revised 14 September 2020
Accepted 1 October 2020
Published online 06 Nov 2020

Introduction

Platelet rich plasma (PRP) is an autologous biological product defined by a supraphysiological concentration of platelets and containing bioactive proteins such as growth factors, cytokines, and chemokines. PRP is obtained by simple centrifugation of a tube, a syringe or a bag containing whole blood, collected by venipuncture. Red blood cells (RBCs), leukocytes, and platelets are separated from the plasma due to their different densities and PRP is obtained by collecting the plasma phase and the platelets which have the lowest densities which can be delivered to an injury site. Dr Robert Marx, from the Division of Oral and Maxillofacial Surgery from the University of Miami School of Medicine, is considered as one of the pioneer in this field. In 1998, he performed cancellous marrow bone graft in 88 patients with or without PRP leading to a greater bone density in grafts with PRP [1]. Following a growing body of research, PRP became a routine treatment for various pathologies (chronic tendinopathies, knee osteoarthritis, alopecia) [2,3] but also gained popularity as it is widely used by elite athlete and celebrities

leading to an implicit hype [4] contributing to both excitement and skepticism regarding its use. Major issue is that PRP is used as an umbrella term gathering multiple preparation protocols leading to biologically heterogeneous final products [5]. Indeed, the significant value of sports and esthetic medicine markets has stirred the appetite of medical devices manufacturer and more than 40 commercial PRP systems exist [6]. In this context, Chahla et al described that current reporting of PRP preparation and composition does not enable comparison of the PRP delivered to patients and necessitate a detailed, precise, and stepwise description of the PRP preparation [7]. Thus, performing biological characterization of whole blood and PRP is in line with the consensus recommendations recently edited by the American Academy of Orthopedic Surgeons [8] and the Minimum Information to provide for studies evaluating Biologics in the Orthopedics field also called MIBO [9]. This was also highlighted and diffused in a broader way by the guidance from the scientific and standardization committee on platelet physiology from International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) [10]. Since 2008, this recurrent weakness has given rise to seven different PRP classifications [10–16] systems but none of them have been widely adopted. In fact, implementation of these

Correspondence: Jeremy Magalon, Cell Therapy Laboratory, Hôpital De La Conception, AP-HM, Marseille, France. E-mail: jeremy.magalon@ap-hm.fr

classifications and recommendations is essential but remain difficult in daily practice.

In this context, the purpose of this study was to perform an extensive technical and biological review of medical devices characteristics used for PRP preparation in the field of regenerative medicine, including an implementation in current PRP classifications.

Methods

Literature Review

This review was conducted in accordance with the 2009 PRISMA statement [17]. Searches for this review were made in PubMed/MEDLINE, Google Scholar and Cochrane database in March 2020 using the following key words combination in order to optimize the search strategy sensitivity: “Platelets Rich Plasma,” “PRP,” “Characterization,” “Commercial,” “Systems,” “Comparison,” “Volume,” “Count.”

The goal of the technical analysis was to provide an exhaustive description of all described medical devices for PRP preparation in regenerative medicine. Inclusion criteria for the articles selection for the technical analysis were (i) the use of PRP preparation device, (ii) human use of the device, (iii) availability of full text article, (iv) sufficient description of the blood harvesting technique, and (v) sufficient description of the PRP preparation technique. Exclusion criteria were (i) use of Platelets Rich Fibrin device, (ii) veterinary use of the device, and (iii) homemade PRP protocol preparation.

Based on the selected articles, additional researches were performed using manufacturer and distributor's promotional literature and websites to understand the proper operation of each device. Following technical parameters were reported: blood harvesting characteristics, production steps, type of centrifuge, and volume collected.

The goal of the biological analysis was to provide a sufficient biological description to classify the PRPs obtained from the seven PRP classifications available in 2020.

Inclusion criteria for the articles selection for the biological analysis were (i) sufficient biological data reported to classify PRP production, (ii) use of human blood, and (iii) availability of full text article. Exclusion criteria were (i) use of Platelets Rich Fibrin device, (ii) biological characterization reported in promotional brochure, (iii) incomplete biological characterization, and (iv) manual PRP protocol preparation.

Available PRP Classifications and Associated Biological Parameters

Seven PRP classifications were published since 2011 reporting different biological parameters. In total, these classifications gather nine different biological parameters referring either to blood (platelets concentration) or PRP (platelets, leukocytes, and RBCs concentration or increase/decrease factors compared to blood, relative content in platelets, leukocytes and RBCs, platelets dose and recovery rate in platelets). Among classifications, only numerical biological parameters were taken into account to compare the PRP preparations. An index of the sensibility of the classification was defined as the number of different classifications obtained divided by the number of PRP to classify which vary from 0 (no capacity to distinguish biological differences between PRP preparations) to 1 (high sensibility to distinguish biological differences between PRP preparations).

Table I reports the biological parameters and ranges described in each classifications.

Definition of the Biological Parameters Assessed

Based on the selected articles, the biological parameters necessary to classify PRP were either directly reported or calculated based on the numerical datas available in the articles.

When available, mean in platelets, leukocytes and RBCs concentration in whole blood and PRP from each article were reported. If necessary, calculations were performed to determine the increase factor (IF) in platelets or leukocytes (platelets or leukocytes concentration in PRP divided by platelets or leukocytes concentration in whole blood). Decrease factor (DF) in RBCs was determined by dividing RBCs concentration in blood by RBCs concentration in PRP. Relative contents in platelets, leukocytes and RBCs within PRP were obtained by dividing either platelets, leukocytes, or RBCs concentration by the sum of these concentrations. The recovery rate in platelets which corresponds to the quantity of platelets recovered in PRP from blood was calculated by dividing the platelets dose within PRP (volume of PRP obtained $\times$ concentration in platelets in PRP) by the platelets dose within blood (volume of blood collected $\times$ concentration in platelets in blood). A theoretical platelets dose delivered was calculated to allow homogeneous comparison between PRP obtained and using a standard platelets concentration of 250 000/ μ L in blood multiplied by the volume of PRP obtained and the IF in platelets.

Figure 1 illustrates the definition and calculation of the main biological parameters used in the biological analysis.

Results

Technical Analysis

105 studies met the selection criteria for the technical analysis (Figure 2). From these studies, 50 PRP commercial systems from 40 companies were identified and additional researches were performed to understand the use of each devices.

Three types of PRP commercial systems were distinguished based on the material used for the blood collection:

- The first type corresponds to a blood harvesting using a vacuum tube already containing anticoagulant which can be directly placed in the centrifuge after harvesting. We distinguish two subtypes of systems within this family based on the presence of a separating gel (nine commercial systems, Figure 3(a)) or not (six commercial systems, Figure 3(b)) allowing a physical separation of plasma and RBCs at the end of the centrifugation.
- The second type corresponds to a blood harvesting using a syringe previously filled with anticoagulant. We distinguish three subtypes of systems among this family where the syringe can be directly centrifuged (6 commercial systems, Figure 3(c)) or transferred either in a secondary disposable (25 commercial systems, Figure 3(d)) or in automated device for centrifugation step (3 commercial systems, Figure 3(f)).
- The third type corresponds to a blood harvesting using a bag previously filled with anticoagulant. Only one commercial system was identified in this type of commercial systems (Figure 3(g)).

Table II summarizes main technical characteristics of each types of commercial systems.

Biological Analysis

PRISMA analysis identified 12 publications [18–29] that met the selection criteria, describing a total of 36 PRP preparations with sufficient datas to be biologically classified. These 36 PRP preparations represent only 13 commercial brands and were

Table I. Biological parameters assessed in PRP classifications systems.

	MISHRA	PAW	PLRA	DEPA	MARSPILL	ISTH	Consensus Experts
Platelets concentration ($\times 10^3/\mu\text{L}$) in Blood							0: 0–100 1: 100–200 2: 200–300 Etc etc
Platelets concentration in PRP ($\times 10^3/\mu\text{L}$) or IF in platelets	A > 5x BL B < 5x BL	P1 < BL P2 > BL – 750 P3 > 750–1 250 P4 > 1 250	Indicate a concentration of platelets (... M/ μL)		IF 2–4 IF 4–6 IF 6–8 IF 8–10	A < 900 B: 900–1 700 C > 1 700	0: 0–100 1: 100–200 2: 200–300 Etc etc
Leukocyte concentration in PRP ($\times 10^3/\mu\text{L}$) or IF in leukocytes	1 or 2 over BL 3 or 4 no leuks	A above BL B below BL			Rich > BL Poor < BL		0: 0–100 1: 100–200 2: 200–300 Etc etc
RBCs concentration in PRP ($\times 10^6/\mu\text{L}$) or DF in RBCs					Rich: DF < 15x BL Poor: DF > 15 x BL		0 < 0.1 1 > 0.1
Platelets dose (billion)				A > 5 B: 3–5 C: 1–3 D < 1			
Recovery rate in platelets (%)				A > 90 B: 70–90 C: 30–70 D < 30			
Relative composition in platelets, leukocytes and RBCs (%)			Leukocytes: L + > 1 - < 1 RBCs: R + > 1 - < 1	Platelets A > 90 B: 70–90 C: 30–70 D < 30		Leukocytes PRP < 1 L-PRP > 1 RBCs PRP < 10 Red-PRP > 10	

BL: Baseline; leuks: leukocytes; RBCs: Red Blood Cells; IF: increase factor; DF: decrease factor; M: millions

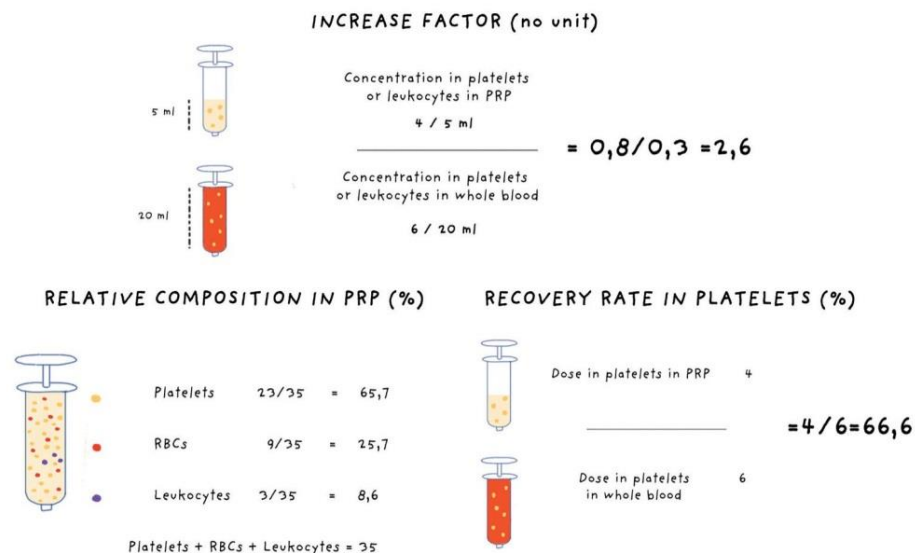


Figure 1. Illustration of main biological parameters used to classify PRP preparations. Numbers used are theoretical and do not refer to any PRP preparations.

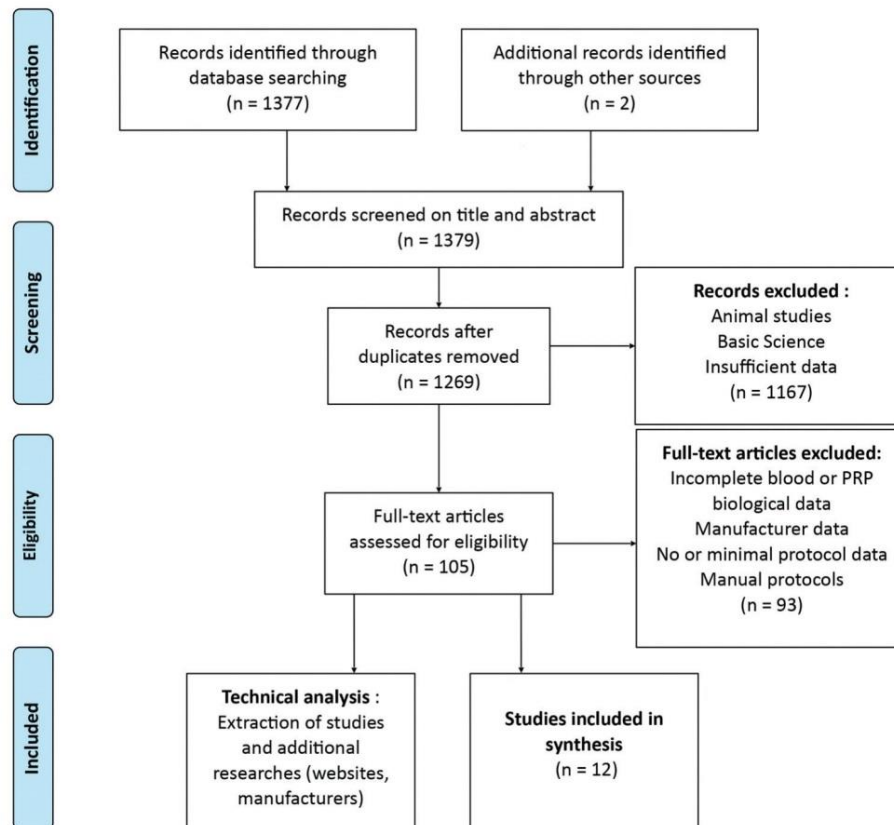


Figure 2. PRISMA 2009 flow diagram depicting the process of articles selection for technical and biological analysis of PRP commercial systems used in this study.

distributed as follows: 4 companies using tubes for harvesting with separating gel (RegenLab, Selphyl, Eclipse, MTF) and 2 without (Curasan, Plateltex), 1 system using syringe for harvesting with immediate centrifugation (Arthrex), and 5 with transfer in a secondary disposable (Biomet, Emcyte, Fidia, Harvest, Prodizen) or 2 in an automated device (Arthrex, Arteriocyte).

The more represented commercial systems were the GPS systems from Biomet ($n = 8$), Magellan automated device from Arteriocyte ($n = 4$), ACP system from Arthrex ($n = 4$), Regen devices from RegenLab ($n = 4$), GS and Genesis systems from Emcyte ($n = 3$), SmartPREP systems from Harvest ($n = 3$), and Angel automated device from Arthrex ($n = 2$). All others systems have been characterized only once.

Table III details all reported and calculated biological parameters from the 36 identified PRP preparations.

Volume of Blood Collected and PRP Obtained

The volume of blood collected ranged from 6 (Curasan commercial system) to 55 mL (GPS III commercial system). Seven preparations using tubes for blood harvesting collect less than 10 mL whereas the mean collected volume over the 29 other PRP preparations was 38.6 ± 17.3 . The highest mean volume of PRP recovered was 10 mL obtained with the SmartPREP 2 APC commercial system from Harvest. Conversely, only 0.3 mL were collected after the use of the Plateltex device.

Increase Factor in Platelets and Leukocytes

Two PRP preparations did not reach an IF in platelets higher than one, respectively with 0.4 and 0.5 using Regen device and Eclipse

tubes devices. The mean IF in platelets over all the commercial systems was 4.1 ± 2.8 . The Angel automated device from Arthrex was able to reach an IF in platelets higher than 10 (Figure 4(a)).

Majority of the characterized PRP (23/36; 63,9%) furnished a leukocyte rich PRP with an IF in leukocytes upper than one. Only 13 preparations give raise to leukocyte poor PRP with an IF in leukocytes below one, including a majority of tubes harvesting devices (Cascade, Selphyl, Curasan, Plateltex, Eclipse and 3 from 4 RegenLab devices characterization) and PRP preparation obtained with Hy Tissue device from Fidia and all Arthrex ACP preparations (4/4) (Figure 4(b)).

Relative Contents in Platelets, Leukocytes and RBCs

Mean relative content in platelets over all PRP commercial systems was $64 \pm 24\%$. Only seven preparations offered a platelets purity over 90% (Curasan, Arthrex ACP and Angel 2% HCT, Hy-Tissue, Eclipse, and two preparations obtained with Regen devices (Figure 4(c))). Conversely, 10 PRP preparations contained more than 50% of RBCs and were obtained after the use of GPS systems ($n = 4$), SmartPREP systems ($n = 3$), Emcyte systems ($n = 2$), and one Regen device. Among them, one PRP preparation using a GPS system reach an excessive mean presence in RBCs of 93.9%.

The highest pollution in leukocytes respectively reach 1.8, 1.6, and 1.5% and were obtained with GPS systems from Biomet.

Recovery Rate in Platelets

Mean relative content in platelets over all PRP commercial systems was $60 \pm 20\%$. Only one PRP preparation reached a recovery

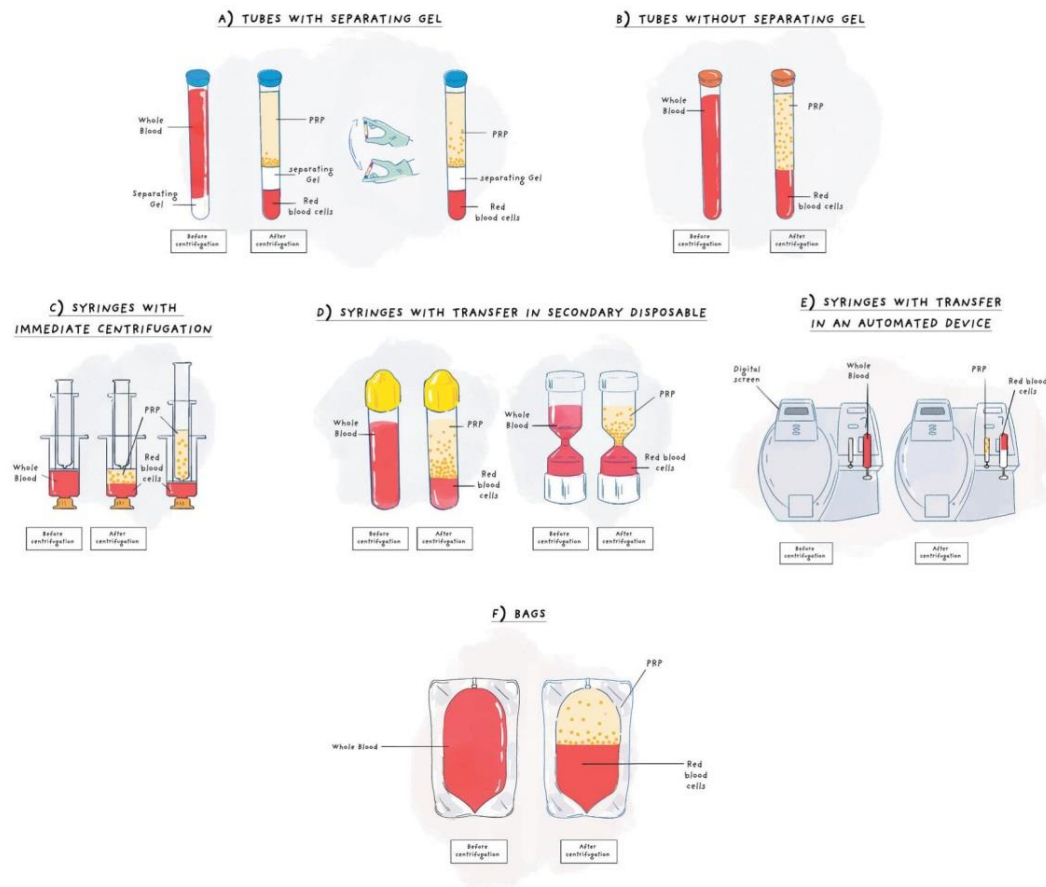


Figure 3. Illustration of main PRP commercial systems classified based on blood harvesting step.

rate in platelets upper than 90% (SmartPREP) and six upper than 80% (Regen devices ($n = 2$), GPS systems ($n = 2$) GS30-Pure II and Magellan). Conversely, 11 preparations were not able to recover more than 50% of platelets (GPS systems ($n = 4$), Arthrex ACP ($n = 2$), Curasan, Regen device ($n = 1$), Eclipse, Prosys, Plateltex (Figure 4(d)).

Theoretical Platelets Dose Delivered

The theoretical dose of platelets delivered vary from 300 millions (Plateltex) to 12.8 billions (Magellan and SmartPREP). A mean of 5.3 ± 4.0 billions of platelets is theoretically delivered over all PRP commercial systems.

Biological Classification

Table IV details the biological classification obtained with each of the PRP preparations based on the mean values reported or calculated from datas available in the scientific literature. Mishra and PAW classifications have a poor sensitivity index respectively at 0.11 and 0.17 whereas PLRA and Consensus expert's classifications reach the highest index sensitivity at 0.61 and 0.89. ISTH, DEPA, and MARSPILL classifications obtained intermediate sensitivity index at 0.22, 0.33, and 0.52 respectively.

Discussion

Authors have demonstrated substantial differences in the content of platelet concentrates produced by the various automated and

manual protocols described in the literature. This study provides a state of the art regarding available medical devices to obtain PRP, both from a technical and biological point of view. This exhaustive literature review led to the identification of 50 different medical devices that have been technically classified in three types based on the step of blood harvesting. Moreover, the volume of blood collected is one of the most variable parameter as it can vary from 6 to 180 ml with the available medical devices. Interestingly, only 14 of these devices have been sufficiently characterized in scientific papers to be classified in all PRP classifications available. For the first time, 36 PRP productions obtained from commercial systems have been implemented in these classifications using numerical datas available in 12 studies reported in scientific literature. Conversely, 17 studies that also reported biological characterization of PRP obtained with medical devices had lacking datas to appropriately classify the PRP described and were discarded from this review.

Historical Mishra and PAW classifications appeared almost ten years ago and were focused on two parameters: the platelet and leukocyte IF compared to whole blood. The main weakness of these classifications is that they do not assess the RBCs content within PRP and finally lead to few different combinations which do not reflect the biological heterogeneity of PRP preparations (sensitivity index of 0.11 and 0.17 respectively). All the other published classifications integrated notion of platelets purity or RBCs presence and present a higher capacity to distinguish different PRP preparations. However, this should be interpreted with cautious as this index is used for the first time in this review as a descriptive parameter based on the principle that all PRP

Table II. Main technical characteristics of PRP commercial systems obtained either with tube, syringe or bags for blood harvesting. Lower part of the table references for each category name of the company (left, upper cases) and the name of PRP commercial system (right, lower case). Commercial systems included in the biological analysis are in bold.

BLOOD HARVESTING	VACUUM TUBE				SYRINGE	BAG	
	With separating gel	Without separating gel					
ANTICOAGULANT	Inside the tube		Add before blood collection			Add before blood collection	
BLOOD TRANSFER	Without transfer		Immediate centrifugation	Transfer in secondary disposable		Transfer in an semiautomated or automated device	
VOLUME OF BLOOD COLLECTED	8–30 mL/tube		10–20 mL	10–120 mL	30–180 mL	75 mL	
CENTRIFUGATION	Compatible with different centrifuges		Manufacturer's centrifuge		Integrated centrifugation within the device	Manufacturer's centrifuge	
COMMERCIAL SYSTEMS							
	ECLIPSE ESTAR MEDICAL HEALEON MEDICAL MTF	Eclipse PRP Tropocells PRP HD PRP Cascade	ARTHREX CRYOMED ESTHETICS GLOFFIN OY NEOTEC OLIN PLASMA CONCEPT	ACP 3E PRP GLO PRP Biocell PRP Olin-1 Impact PRP	DR PRP USA EMCYTE ARTHREX EXACTECH FIDIA HARVEST INNOVATIVE MEDICAL MANAGEMENT J&J DEPUYSYNTHES NEOGENESIS	XCELL PRP GPS devices Yes PRP BS PRP BS Medical SYSTEM Art PRP Art TwoStep PRP PRP kit PurePRP SP Accelerate Hy-Tissue PRP SmartPrep Access PRP Peak PRP System Cure PRP	Angel System Magellan AMITIS APGFpro CPunT
	MYCELLS NEOTEC PLASMA FRESH REGENLAB SELPHYL	MyCells Plus PRP Hf-stem PRP kit PRP kit Regen devices Selphyl	NEOTEC OLIN PLASMA CONCEPT	PRP kit Standard Plateltext T-lab PRP kit	INNOVATIVE MEDICAL MANAGEMENT J&J DEPUYSYNTHES NEOGENESIS NEOGENESIS NEOGENESIS PLASMOACTIVE PRODIZEN PRODIZEN PRODIZEN PRODIZEN	Neo PRP Minos PRP PRP kit Unique Proslys PRP bio kit PRS Bio kit sPRP Bio kit Proslys Act 10 Prolo REGENERATIVE MEDECINE REV-MED SEAWON MEDITECH YCELLBIO MEDICAL	

Table III. Mean biological characteristics of PRP obtained from 36 commercial systems reported from scientific literature.

Company	PRP commercial system	Study	n	Blood volume collected (mL)	Platelets concentration ($10^3/\mu\text{L}$)	PRP Volume obtained (mL)	Platelets concentration ($10^3/\mu\text{L}$)	Platelets increase factor	Leukocytes concentration ($10^3/\mu\text{L}$)	Leukocytes increase factor	RBCs decrease factor	Relative content in platelets (%)	Relative content in leukocytes (%)	Relative content in RBCs (%)	Theoretical platelets dose delivered (billions)	Recovery rate in platelets (%)
BIOMET	GPS system	Eppley [18] (characterization)	10	55,0	197	6,0	1603	8,0	31,1	5,4	2,7	52,8	1,0	46,1	12,0	85,0
HARVEST	SmartPreP 2	Letner [19] (comparison)	3	50,0	297	10,0	1127	3,8	21,2	2,1	4,0	46,3	0,9	52,8	9,5	70,1
3I	PCCS															
ARTERYOCYTE	Magellan															
BIOMET	GPS III	Castillo [20] (comparison)	5	26,0	274	8,5	1353	4,6	20,6	2,0	4,9	55,8	0,9	43,3	9,7	67,0
MTF	Cascade															
CURASAN	Curasan															
PLATELTTEX	Platellex	Kaux [21] (comparison)	5	8,5	252	1,0	694	2,8	0,3	0,0	296,9	97,7	0,0	2,3	0,7	32,4
BIOMET	GPS II															
REGENLAB	RegenLab															
ARTHREX	ACP															
BIOMET	GPS III	Mazzocca [22] (comparison)	8	10,0	143	3,0	378	2,7	0,6	0,1	20,5	65,3	0,1	34,5	2,0	79,5
ARTHREX	ACP															
SELPHYL	Selphyl	Magalon [23] (comparison)	10	11,0	285	4,0	373	1,3	0,4	0,1	5,7	81,0	0,1	19,0	1,3	48,2
REGENLAB	Regen device															
	Mini GPS															
BIOMET	GPS															
REGENLAB	RegenKit	Atashi [24] (preclinical)	14	8,0	144	4,0	241	1,7	0,7	0,1	128,7	88,7	0,3	11,0	1,7	83,7
ARTHREX	ACP															
BIOMET	GPS III	Oh [25] (comparison)	14	15,0	148	3,0	360	2,4	0,4	0,1	85,4	87,7	0,1	12,2	1,8	48,7
PRODIZEN	Prosys															
EMCYTE	GS30-Pure II	Mandle [26] (comparison)	4	25,0	202	4,0	1084	5,4	11,3	1,4	8,2	63,9	0,7	35,4	5,4	81,0
EMCYTE	GS60-Pure II															
ARTERIOCYTE	Magellan															
REGENLAB	Regenkit															
ESTHETICS	Eclipse															
ARTHREX	ACP	Fitzpatrick [27] (comparison)	3	15,0	269	6,5	412	1,5	1,3	0,1	142,4	92,3	0,3	7,4	2,5	66,4
BIOMET	GPS III															
HARVEST	SmartPreP 2															
ARTERIOCYTE	Magellan															

(Continued)

Table III. (Continued).

Company	PRP commercial system	Study	n	Blood volume collected (mL)	Platelets concentration ($10^3/\mu\text{L}$)	PRP Volume obtained (mL)	Platelets concentration ($10^3/\mu\text{L}$)	Platelets increase factor	Leukocytes concentration ($10^3/\mu\text{L}$)	Leukocytes increase factor	RBCs decrease factor	Relative content in platelets (%)	Relative content in leukocytes (%)	Relative content in RBCs (%)	Theoretical platelets dose delivered (billions)	Recovery rate in platelets (%)
ARTHREX	Angel 2% HCT	Degen [28] (comparison)	7	52,0	206	2,9	2064	10,0	11,0	2,1	22,0	90,7	0,5	8,8	7,3	56,0
ARTHREX	Angel 7% HCT			52,0	206	3,5	2310	11,2	16,9	3,3	4,4	69,4	0,5	30,1	9,8	75,0
EMCYTE	Genesis CS			54,0	206	6,0	1129	5,5	20,6	4,0	1,4	26,6	0,5	72,9	8,2	61,0
HARVEST	SmartPreP			54,0	206	7,0	1508	7,3	22,9	4,4	1,4	31,9	0,5	67,6	12,8	94,0
ARTERIOCYTE	Magellan			52,0	206	5,3	1989	9,7	19,8	3,8	4,0	64,0	0,6	35,4	12,8	86,0
BIOMET	GPS III			54,0	206	6,1	1343	6,5	27,3	5,3	4,4	56,7	1,2	42,2	9,9	73,0
FIDIA	Hy-tissue 20	Guillibert [29] (clinical)	57	18,0	197	8,8	288	1,4	0,2	0,0	422,0	96,6	0,1	3,4	3,1	68,3

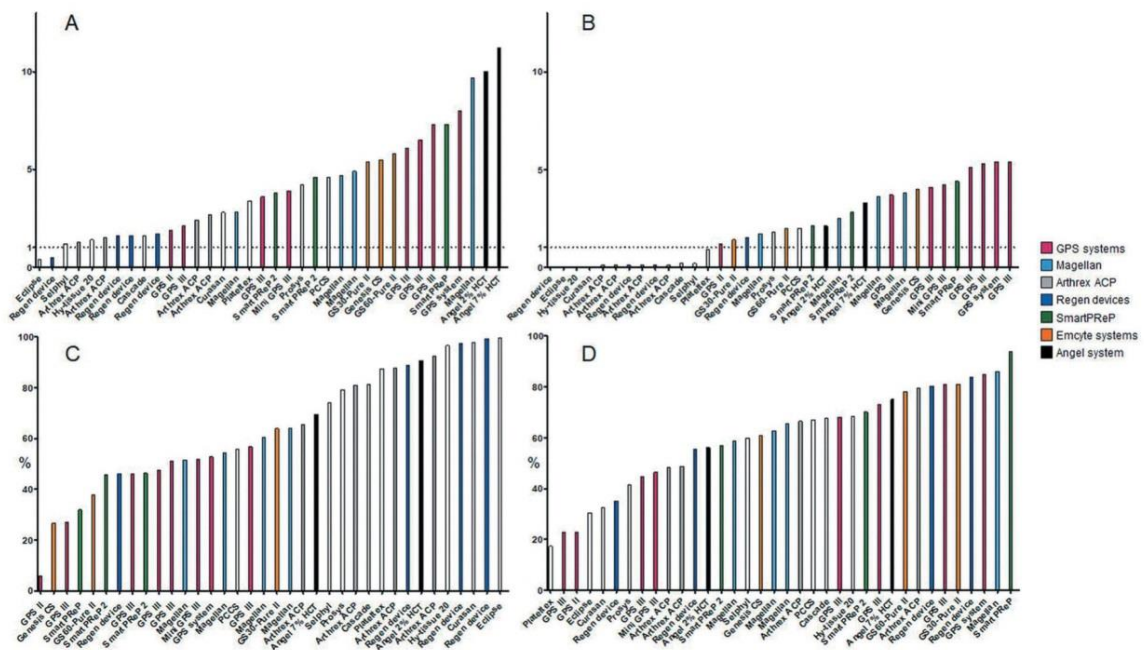


Figure 4. Mean increase factor in platelets (a) and leukocytes (b), relative content in platelets (c) and recovery rate in platelets (d) from the 36 PRP preparation selected in the biological analysis.

Table IV. Classification of PRP obtained from 36 commercial systems based on mean biological values reported in scientific literature.

COMPANY	PRP commercial system	Study	MISHRA	PAW	PLRA	DEPA	ISTH	MARSPILL	Consensus Experts
BIOMET	GPS	Eppley [18] (characterization)	3 or 4 (A)	P4-A	P1,6 M/L-/R+	ABC	Red-L-PRP	B RBC-R PL 8-10 Lc-R	1-16-1-5
HARVEST	SmartPreP 2	Leitner [19] (comparison)	1 or 2 (B)	P3-A	P1,1 M/L-/R+	ABC	Red-PRP	B RBC-R PL 2-4 Lc-R	2-11-1-2
3I	PCCS		1 or 2 (B)	P3-A	P1,4 M/L-/R+	ACC	Red-PRP	B RBC-R PL 4-6 Lc-R	2-13-1-2
ARTERYOCYTE	Magellan	Castillo [20] (comparison)	1 or 2 (B)	P2-A	P0,8 M/L-/R+	BCC	Red-PRP	A RBC-R PL 2-4 Lc-R	2-7-1-1
BIOMET	GPS III		1 or 2 (B)	P2-A	P0,6 M/L-/R+	BDD	Red-L-PRP	A RBC-R PL 2-4 Lc-R	2-5-1-5
MTF	Cascade		3 or 4 (B)	P2-B	P0,4 M/L-/R+	BCB	Red-PRP	A RBC-P PL 0-2 Lc-P	2-4-1-0
CURASAN	Curasan	Kaux [21] (comparison)	3 or 4 (B)	P2-B	P0,7 M/L-/R+	DCA	PRP	A RBC-P PL 2-4 Lc-P	2-6-0-0
PLATELTEX	Plateltex		3 or 4 (B)	P2-B	P0,9 M/L-/R+	DDB	Red-PRP	A RBC-P PL 2-4 Lc-P	2-8-1-0
BIOMET	GPS II		1 or 2 (B)	P2-A	P0,5 M/L-/R+	CDD	Red-PRP	A RBC-R PL 0-2 Lc-R	2-4-1-1
REGENLAB	Regen device		3 or 4 (B)	P2-B	P0,4 M/L-/R+	CBA	PRP	A RBC-P PL 0-2 Lc-P	2-3-0-0
ARTHREX	ACP	Mazzocca [22] (comparison)	3 or 4 (B)	P2-B	P0,4 M/L-/R+	CBC	Red-PRP	A RBC-P PL 2-4 Lc-P	1-3-1-0
BIOMET	GPS III		1 or 2 (A)	P2-A	P0,9 M/L-/R+	BCC	Red-L-PRP	A RBC-R PL 6-8 Lc-R	1-8-1-3
ARTHREX	ACP	Magalon [23] (comparison)	3 or 4 (B)	P2-B	P0,4 M/L-/R+	CCB	Red-PRP	A RBC-R PL 0-2 Lc-P	2-3-1-0
SELPHYL	Selphyl		3 or 4 (B)	P2-B	P0,3 M/L-/R+	CCB	Red-PRP	A RBC-P PL 0-2 Lc-P	2-3-1-0
REGENLAB	Regen device		1 or 2 (B)	P2-A	P0,5 M/L-/R+	CCC	Red-L-PRP	A RBC-R PL 0-2 Lc-R	2-4-1-1
BIOMET	Mini GPS III		1 or 2 (B)	P3-A	P1,1 M/L-/R+	BCC	Red-L-PRP	B RBC-R PL 2-4 Lc-R	2-11-1-4
REGENLAB	Regen device	Atashi [24] (preclinical)	3 or 4 (B)	P2-B	P0,2 M/L-/R+	CBB	Red-PRP	A RBC-P PL 0-2 Lc-P	1-2-0-0
ARTHREX	ACP	Oh [25] (comparison)	3 or 4 (B)	P2-B	P0,4 M/L-/R+	CCB	Red-PRP	A RBC-P PL 2-4 Lc-P	1-3-0-0
BIOMET	GPS III		1 or 2 (A)	P3-A	P1,1 M/L-/R+	ABC	Red-L-PRP	B RBC-R PL 6-8 Lc-R	1-10-1-5
PRODIZEN	Prosys		1 or 2 (B)	P2-A	P0,6 M/L-/R+	BCB	Red-L-PRP	A RBC-P PL 4-6 Lc-R	1-6-1-1
EMCYTE	GS30-Pure II	Mandle [26] (comparison)	3 or 4 (A)	P3-A	P1,1 M/L-/R+	ABC	Red-PRP	B RBC-R PL 4-6 Lc-R	2-10-1-1
EMCYTE	GS60-Pure II		3 or 4 (A)	P3-A	P1,2 M/L-/R+	ABC	Red-PRP	B RBC-R PL 4-6 Lc-R	2-11-1-2
ARTERIOCYTE	Magellan		3 or 4 (B)	P3-A	P1,0 M/L-/R+	ACC	Red-L-PRP	B RBC-R PL 4-6 Lc-R	2-9-1-2
REGENLAB	Regen device		1 or 2 (B)	P1-B	P0,1 M/L-/R-	DCA	PRP	A RBC-P PL 0-2 Lc-P	2-0-0-0
ESTHETICS	Eclipse		1 or 2 (B)	P1-B	P0,1 M/L-/R-	DCA	PRP	A RBC-P PL 0-2 Lc-P	2-0-0-0

(Continued)

Table IV. (Continued).

COMPANY	PRP commercial system	Study	MISHRA	PAW	PLRA	DEPA	ISTH	MARSPILL	Consensus Experts
ARTHREX BIOMET	ACP GPS III	Fitzpatrick [27] (comparison)	3 or 4 (B) 1 or 2 (B)	P2-B P2-A	P0,4 M/L-/R+ P1,0 M/L-/R+	CCA ACC	PRP Red-L-PRP	A RBC-P B RBC-R PL 0–2 PL 2–4 Lc-P Lc-R	2-4-0-0 2-9-1-4
HARVEST ARTERIOCYTE	SmartPreP 2 Magellan		1 or 2 (B) 1 or 2 (B)	P3-A P3-A	P1,2 M/L-/R+ P1,3 M/L-/R+	ACC ACC	Red-PRP Red-L-PRP	B RBC-R B RBC-R PL 4–6 PL 4–6 Lc-R Lc-R	2–12-1-2 2–12-1-3
ARTHREX	Angel 2% HCT	Degen [28] (comparison)	3 or 4 (A)	P4-A	P2,1 M/L-/R+	ACA	PRP	C RBC-P PL 10–12 Lc-R	2–20-1-2
ARTHREX	Angel 7% HCT		3 or 4 (A)	P4-A	P2,3 M/L-/R+	ABC	Red-PRP	C RBC-R PL 10–12 Lc-R	2–23-1-3
EMCYTE	Genesis CS		3 or 4 (A)	P3-A	P1,1 M/L-/R+	ACD	Red-PRP	B RBC-R PL 4–6 Lc-R	2–11-1-3
HARVEST	SmartPreP		3 or 4 (A)	P4-A	P1,5 M/L-/R+	AAC	Red-PRP	B RBC-R PL 6–8 Lc-R	2–15-1-4
ARTERIOCYTE	Magellan		3 or 4 (A)	P4-A	P2,0 M/L-/R+	ABC	Red-PRP	C RBC-R PL 8–10 Lc-R	2–19-1-3
BIOMET	GPS III		3 or 4 (A)	P3-A	P1,3 M/L-/R+	ABC	Red-L-PRP	B RBC-R PL 6–8 Lc-R	2–13-1-5
FIDIA	Hy-tissue 20	Guillibert [29] (clinical)	1 or 2 (B)	P2-B	P0,3 M/L-/R+	BCA	PRP	A RBC-P PL 0–2 Lc-P	1-2-0-0

preparations are different. The major challenge of PRP preparation is to remove RBCs and reverse the initial composition of blood (95% of RBCs); despite this, one of the characterized preparation led to a final pollution of 93.9% of RBCs, equivalent to whole blood. In total, 11 from the 36 characterized PRP preparations furnish more RBCs than platelets in their final PRP. This specific point could be of importance as RBCs are a reservoir of iron and oxygen reactive species [30] that can be deleterious in joints as established in the model of hemophilic arthropathy [31]. In the orthopedic field, application of leucocyte-rich PRP and RBCs *in vitro* on synovial cells resulted in significant cell death and proinflammatory mediator production [32] leading to a consensus of leukocyte-poor, RBC-free formulations of PRP when intra-articularly administered. This aspect was also recently confirmed by meta analysis of randomized clinical trials in knee osteoarthritis [33]. However, this also raises the question of appropriate parameters and threshold to define a significant presence of leukocytes and RBCs within PRP. For example, PLRA classification defines presence of RBCs in PRP if higher than 1% whereas ISTH and DEPA classifications use a threshold of 10%. Thus, PLRA classification only defines 2 of the 36 PRP productions as RBCs poor whereas ISTH and DEPA founds 7 of them. MARSPILL classification also quantifies the RBCs presence but using the decrease factor in RBCs leading to 14 RBCs poor PRP productions. Heterogeneity is also observed in the parameter used to define leukocytes presence; MISHRA and PAW classifications use increase factor compared to baseline leukocytes level in blood as threshold whereas PLRA and ISTH classifications defines PRP polluted in leukocytes if relative composition of PRP in leukocytes is upper than 1%. However, they all defines the same 13 PRP productions as leukocyte poor. It is important to precise that PAW classification integrates the description of neutrophils concentration inside the PRP which was described in only 1 publication [13] from the 12 analyzed. From a production perspective, the capacity of these medical devices to recover the highest percentage possible of platelets from blood is still optimizable as they loose approximately 40% of the platelets during the preparation. Interestingly, five from the seven preparations reaching a recovery rate higher than 80% also presented a high RBCs pollution (from 35 to 68%). This suggests that centrifugation cycle provided by manufacturers are not yet optimized to reach both platelets purity and high recovery

rate. Surprisingly, this parameter which is a good indicator of medical device performance is only used in DEPA classification. Finally, theoretical platelets dose delivered can vary from 300 millions to more than 12 billions representing a 40-fold increase between the more extreme devices. It is important to remind that such dosages variation when physicians use traditional drugs can be detrimental for patient health, and could be one of the hypothesis of clinical results heterogeneity when PRP used.

The impact of such differences in PRP characteristics on tissue regeneration is a recurrent and hot topic. However, it remains extremely difficult to match biological data of injected PRP with clinical outcomes as most of the level I evidence studies fail to appropriately quantify and document the composition of the injected PRP. This is far from AAOS edited consensus recommendations that have listed biological characterization of whole blood and PRP as part of the 23 items needed to be reported in any clinical studies [8]. ISTH guidance also emphasizes that future trials should take into account the content and quality control of the platelet preparations to ensure that clear correlations between the products and outcomes are established [10].

Conclusion

Current PRP use has finally regressed compared to Marx's pioneering work. The high popularity of PRP procedure have favored the multiplication of lucrative solutions for both doctors and manufacturers, with single treatment ranging from 500 USD to 2500 USD without any standardization [6]. This has been reinforced by the lack of supervision and unclear regulations and conducted to the huge biological heterogeneity of PRP preparations obtained from different commercial systems and confirmed in this review. To face this issue, researchers developed classifications tools that have not been adopted by physicians and finally add a second level of heterogeneity creating more confusion than the expected clarification in the field. It seems that characterization and quality control of PRP necessary to implement PRP classifications are time consuming and expensive for physicians probably explaining their low adhesion to this additional step. Future researches and collaborations should include clear positioning of scientific societies and regulatory agencies about the need for mandatory quality control and should challenge companies involved in the field to provide innovative and affordable

solutions to follow recent recommendations, and thus contribute to the broader diffusion of available PRP classifications.

Acknowledgments

We would like to thank Joao Morais for his help and knowledge to identify all available PRP systems.

Declaration Of Interest

Jeremy Magalon received honorarium formation from Fidia Pharmaceuticals, Horiba and Macopharma.

Jeremy Magalon and Florence Sabatier are co-founder of REMEDX SAS.

References

- Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998 Jun;85(6):638–646. doi:10.1016/S1079-2104(98)90029-4.
- Kia C, Baldino J, Bell R, Ramji A, Uyeki C, Mazzocca A. Platelet-rich plasma: review of current literature on its use for tendon and ligament pathology. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018 Dec;11(4):566–572. doi:10.1007/s12178-018-9515-y.
- Giordano S, Romeo M, Di Summa P, Salval A, Lankinen P. A meta-analysis on evidence of platelet-rich plasma for androgenetic alopecia. *Int J Trichology* 2018 Jan-Feb;10(1):1–10. doi:10.4103/ijt.ijt_74_16.
- Rachul C, Rasko JEJ, Caulfield T. Implicit hype? Representations of platelet rich plasma in the news media. *PLoS One* 2017 Aug 9;12(8):e0182496. doi:10.1371/journal.pone.0182496.
- Fadadu PP, Mazzola AJ, Hunter CW, Davis TT. Review of concentration yields in commercially available platelet-rich plasma (PRP) systems: a call for PRP standardization. *Reg Anesth Pain Med* 2019 Apr 16;44(6):652–659. doi:10.1136/rapm-2018-100356.
- Jones IA, Togashi RC, Thomas Vangsness C Jr. The economics and regulation of prp in the evolving field of orthopedic biologics. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018 Dec;11(4):558–565. doi:10.1007/s12178-018-9514-z.
- Chahla J, Cinque ME, Piuze NS, Mannava S, Geeslin AG, Murray IR, Dornan GJ, Muschler GF, LaPrade RF. A call for standardization in platelet-rich plasma preparation protocols and composition reporting: a systematic review of the clinical orthopaedic literature. *J Bone Joint Surg Am* 2017 Oct 18;99(20):1769–1779. doi:10.2106/JBJS.16.01374.
- Chu CR, Rodeo S, Bhutani N, Goodrich LR, Huard J, Irrgang J, LaPrade RF, Lattermann C, Lu Y, Mandelbaum B, et al. Optimizing clinical use of biologics in orthopaedic surgery: consensus recommendations from the 2018 AAOS/NIH U-13 Conference. *J Am Acad Orthop Surg* 2019 Jan 15;27(2):e50–e63. doi:10.5435/JAAOS-D-18-00305.
- Murray IR, Geeslin AG, Goudie EB, Petrigliano FA, LaPrade RF. Minimum Information for Studies Evaluating Biologics in Orthopaedics (MIBO): platelet-rich plasma and mesenchymal stem cells. *J Bone Joint Surg Am* 2017 May 17;99(10):809–819. doi:10.2106/JBJS.16.00793.
- Harrison P, Subcommittee on Platelet Physiology. The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018 Sep;16(9):1895–1900. doi:10.1111/jth.14223.
- DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy* 2012;28(7):998–1009. doi:10.1016/j.arthro.2012.04.148.
- Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2012;13(7):1185–1195. doi:10.2174/138920112800624283.
- Mautner K, Malanga GA, Smith J, Shipley B, Ibrahim V, Sampson S, Bowen JE. A call for a standard classification system for future biologic research: the rationale for new PRP nomenclature. *Pm R* 2015 Apr;7(4 Suppl):S53–9. doi:10.1016/j.pmrj.2015.02.005.
- Magalon J, Chateau AL, Bertrand B, Louis ML, Silvestre A, Giraudo L, Veran J, Sabatier F. DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2016 Feb 4;2.
- Lana JFSD, Purita J, Paulus C, Huber SC, Rodrigues BL, Rodrigues AA, Santana MH, Madureira JL Jr, Malheiros Luzo AC, Belangero WD, et al. Contributions for classification of platelet rich plasma - proposal of a new classification: MARSPILL. *Regen Med* 2017 Jul;12(5):565–574. doi:10.2217/rme-2017-0042.
- Kon E, Di Matteo B, Delgado D, Cole BJ, Dorotei A, Dragoo JL, Filardo G, Fortier LA, Giuffrida A, Jo CH, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: an expert opinion and proposal for a novel classification and coding system. *Expert Opin Biol Ther* 2020 Jul 21. doi:10.1080/14712598.2020.1798925.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:264–9. W64. doi:10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135.
- Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2004 Nov;114(6):1502–1508.
- Leitner GC, Gruber R, Neumüller J, Wagner A, Kloimstein P, Hocker P, Kormoczi GF, Buchta C. Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang* 2006;91(2):135–139. doi:10.1111/j.1423-0410.2006.00815.x.
- Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med* 2011;39(2):266–271. doi:10.1177/0363546510387517.
- Kaux JF, Le Goff C, Seidel L, Péters P, Gothot A, Albert A, Crielaard J-M. Comparative study of five techniques of preparation of platelet-rich plasma. *Pathol Biol* 2011;59:157–160. doi:10.1016/j.patbio.2009.04.007.
- Mazzocca AD, McCarthy MB, Chowanec DM, Cote MP, Romeo AA, Bradley JP, Arciero RA, Beitzel K. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am* 2012 Feb 15;94(4):308–316. doi:10.2106/JBJS.K.00430.
- Magalon J, Bausset O, Serratrice N, Giraudo L, Aboudou H, Veran J, Magalon G, Dignat-Georges F, Sabatier F. Characterization and comparison of 5 platelet-rich plasma preparations in a single-donor model. *Arthroscopy* 2014;30(5):629–638. doi:10.1016/j.arthro.2014.02.020.
- Atashi F, Jaconi ME, Pittet-Cuénod B, Modarressi A. Autologous platelet-rich plasma: a biological supplement to enhance adipose-derived mesenchymal stem cell expansion. *Tissue Eng Part C Methods* 2015 Mar;21(3):253–262. doi:10.1089/ten.tec.2014.0206.
- Oh JH, Kim W, Park KU, Roh YH. Comparison of the cellular composition and cytokine-release kinetics of various platelet-rich plasma preparations. *Am J Sports Med* 2015 Dec;43(12):3062–3070. doi:10.1177/0363546515608481.
- Mandle RJ. Research study Comparison of EmCyte GS30-PurePRP® II, EmCyte GS60-PurePRP® II, Arterocyte MAGELLAN, Stryker REGENKIT®THT, and ECLIPSE PRP. Cambridge, MA: BioSciences Research Associates, Inc; 2016.
- Fitzpatrick J, Bulsara MK, McCrory PR, Richardson MD, Zheng MH. Analysis of platelet-rich plasma extraction: variations in platelet and blood components between 4 common commercial kits. *Orthop J Sports Med* 2017 Jan 3;5(1):2325967116675272.
- Degen RM, Bernard JA, Oliver KS, Dines JS. Commercial separation systems designed for preparation of platelet-rich plasma yield differences in cellular composition. *Hss J* 2017 Feb;13(1):75–80. doi:10.1007/s11420-016-9519-3.
- Guillibert C, Charpin C, Raffray M, Benmenni A, Dehaut FX, El Ghobeira G, Giorgi R, Magalon J, Arnaud D. Single injection of high volume of autologous pure PRP provides a significant improvement in knee osteoarthritis: a prospective routine care study. *Int J Mol Sci* 2019 Mar 15;20(6):1327. doi:10.3390/ijms20061327.
- Everts PA, Malanga GA, Paul RV, Rothenberg JB, Stephens N, Mautner KR. Assessing clinical implications and perspectives of the pathophysiological effects of erythrocytes and plasma free hemoglobin in autologous biologics for use in musculoskeletal

- regenerative medicine therapies. A review. *Regen Ther* 2019 May;10(11):56–64. doi:10.1016/j.reth.2019.03.009.
31. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost* 2010 Sep;8(9):1895–1902.
 32. Braun HJ, Kim HJ, Chu CR, Dragoo JL. The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synoviocytes: implications for intra-articular injury and therapy. *Am J Sports Med* 2014 May;42(5):1204–1210. doi:10.1177/0363546514525593.
 33. Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, Goodrich JA, Dragoo JL, McCarty EC. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Sports Med* 2020 Apr;17:363546520909397.

Zur Vorlage beim Regierungspräsidium Bitte wählen Sie aus....
– Referat: Ärztliche und pharmazeutische Angelegenheiten –

**Anzeige nach § 67 Arzneimittelgesetz (AMG)
zur erlaubnisfreien Herstellung von Arzneimitteln
durch Ärzte, Zahnärzte oder sonst zur Ausübung der Heilkunde
bei Menschen befugte Personen (Heilpraktiker)
gemäß § 13 Absatz 2b AMG oder § 20d AMG**

Formular bitte in Blockschrift ausfüllen!

☐ Erstanzeige* ☐ Änderungsanzeige ☐ Abmeldung

* Eine Kopie oder ein Scan der Approbationsurkunde bzw. Heilpraktikererlaubnis ist der Erstanzeige beizufügen.

Name, Vorname: _____

Beruf/Fachrichtung: _____

Geburtsdatum: _____ Geburtsort: *(kann bei ANR entfallen)* _____

Arztnummer (ANR): _ _ _ _ _ *(nur für Ärzte, 9-stellig)*

Name der Praxis/Klinik: _____

Straße, Hausnummer: _____

Postleitzahl, Ort: _____

Telefon: _____ Fax: _____

E-Mail-Adresse: _____

Die Herstellung folgender Arzneimittel unter Einhaltung der Vorgaben des § 13 Abs. 2b AMG oder § 20d AMG wird hiermit angezeigt:

Nicht anzeigepflichtig ist die Rekonstitution von Fertigarzneimitteln, d. h. die Überführung in ihre anwendungsfähige Form unmittelbar vor ihrer Anwendung gemäß den Angaben der Packungsbeilage/ Fachinformation, sofern es sich nicht um Arzneimittel handelt, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind.

Nr.	Patientenindividuelle Herstellung	Arzt/Zahnarzt	Heilpraktiker
1	Mischinfusionen/-injektionen unter Verwendung arzneimittelrechtlich zugelassener oder registrierter Fertigarzneimittel	☐	☐ Sofern nicht verschreibungspflichtig
	1a Dialyselösungen	☐	Nicht erlaubt
	1b Parenterale Ernährungszubereitungen	☐	Nicht erlaubt
	1c Zytostatika-Zubereitungen	☐	Nicht erlaubt
2	Blutzubereitungen zur Geweberegeneration, Antiaging o. ä. (z. B. plättchenreiches Plasma (PRP), wachstumsfaktorenreiches Plasma (PRGF), sonst autolog konditioniertes Plasma o. ä.)	☐	Nicht erlaubt
3	Blutzubereitungen mittels maschineller Autotransfusion (MAT)	☐	Nicht erlaubt

Nr.	Patientenindividuelle Herstellung	Arzt/Zahnarzt	Heilpraktiker
4	Blutzubereitungen (homöopathisch) zur Eigenbluttherapie	☐	☐ ab D4*
5	Zubereitungen unter Verwendung tierischer oder mikrobieller Ausgangsstoffe (z. B. Organpeptide, Bakterienlysate)	☐	☐ Sofern nicht verschreibungspflichtig
6	Fäkale Mikrobiota-Transplantate/ Stuhltransplantate (FMT)	☐	☐ Sofern nicht verschreibungspflichtig
7	Arzneimittel zur inneren oder äußeren Anwendung (z. B. Arzneimittel zur oralen Anwendung, Lösungen, Tropfen, Salben, Globuli)	☐	☐ Sofern nicht verschreibungspflichtig
8	Testallergene (z. B. Prick-, Epikutan- oder Reibetests)	☐	☐ Sofern nicht verschreibungspflichtig
9	Radioaktive Arzneimittel (Diagnostika und Therapeutika)	☐	Nicht erlaubt
10	Entnahme bzw. Be- oder Verarbeitung etc. von menschlichem Gewebe gemäß § 20d AMG (z. B. Fettgewebe, homologe Insemination)	☐ Zahnärzten nicht erlaubt	Nicht erlaubt
11	Andere Arzneimittel	☐	☐ Sofern nicht verschreibungspflichtig

* Die patientenindividuelle Herstellung von Produkten zur Eigenbluttherapie ist für Heilpraktiker nur dann erlaubt, wenn diese Arzneimittel nach einer homöopathischen Verfahrenstechnik, insbesondere nach den Regeln des Homöopathischen Arzneibuches hergestellt werden und ihre Endkonzentration die vierte Dezimalpotenz nicht übersteigt, d. h. D4, D5, D6 etc. (§ 5 Arzneimittelverschreibungsverordnung)

Bitte erläutern Sie ergänzend, welche Fertigarzneimittelgruppen/Wirkstoffe/Chemikalien/Gewebe verwendet werden und in welcher Form das hergestellte Arzneimittel appliziert wird:

(Sofern Ihnen der Platz nicht ausreicht, bitte Anlage beifügen)

Werden die Arzneimittel ausschließlich in der o. g. Herstellungsstätte hergestellt? ☐ Ja ☐ Nein
Falls „Nein“ angekreuzt wurde, bitte Name und Adresse der weiteren Herstellungsstätte angeben und die oben angekreuzten Arzneimittel zuordnen:

(Sofern Ihnen der Platz nicht ausreicht, bitte Anlage beifügen)

Hiermit erkläre ich, dass ich die oben angezeigten Arzneimittel gemäß § 13 Abs. 2b Satz 1 AMG oder § 20d AMG ausschließlich unter meiner unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten herstelle (Personenidentität von Herstellung und Anwendung).

Ich versichere, dass alle in dieser Anzeige gemachten Angaben richtig und vollständig sind.

Das „Merkblatt zur erlaubnisfreien Arzneimittelherstellung gemäß § 13 Absatz 2b Arzneimittelgesetz (AMG) oder § 20d AMG durch Ärzte, Zahnärzte oder sonst zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen befugte Personen (Heilpraktiker)“ der Regierungspräsidien Baden-Württembergs habe ich zur Kenntnis genommen.

Ort, Datum

Unterschrift der anzeigenden Person

Regierungspräsidien Baden-Württemberg

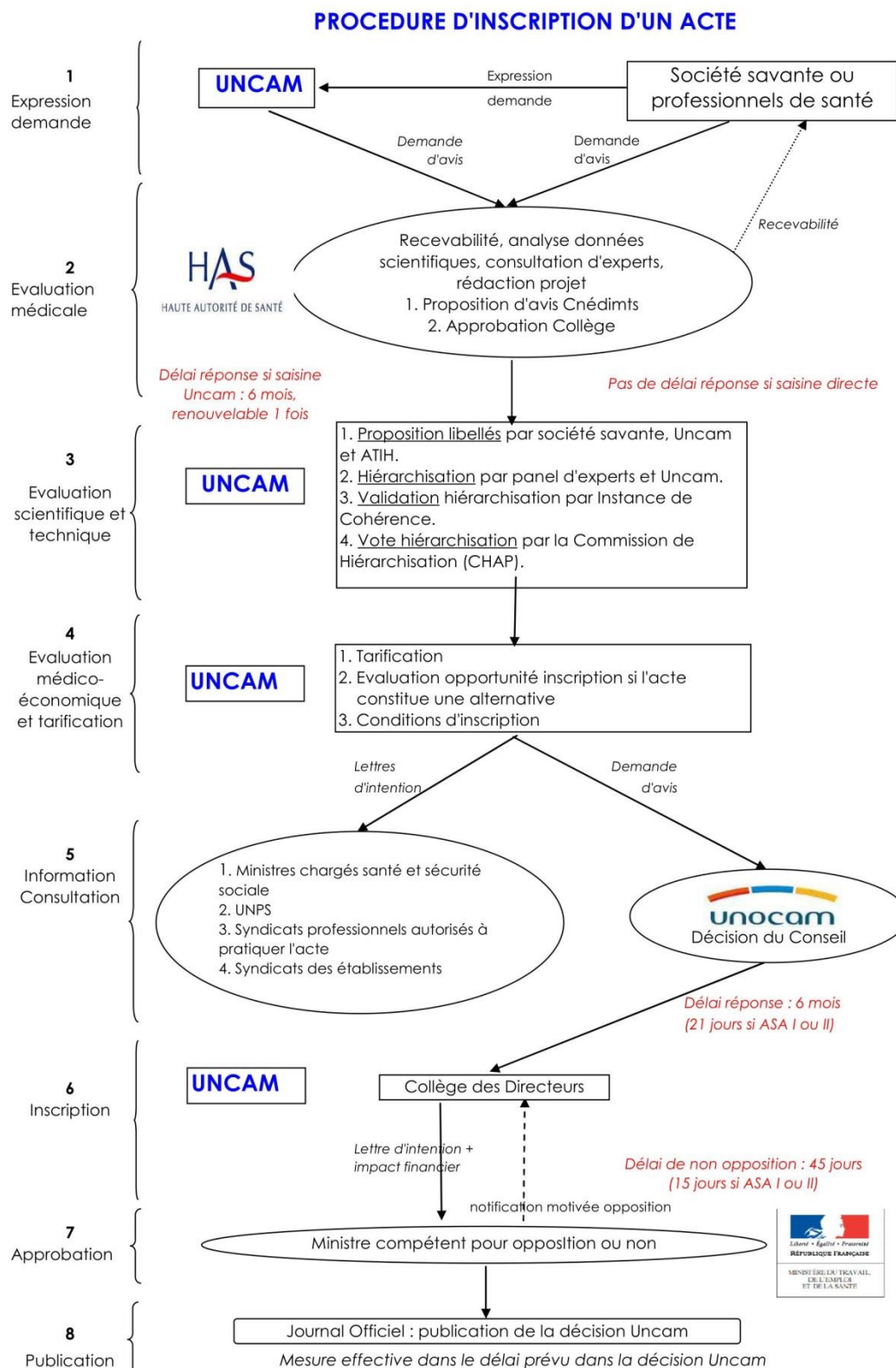
Seite 2/2

Stand 07/2020

Formular speichern

Formular drucken

ANNEXE 4. Procédure d'inscription d'un acte à la CCAM



SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

ABSTRACT

Le Plasma riche en plaquettes (PRP) est une biothérapie autologue aujourd'hui largement utilisée en médecine régénérative pour ses propriétés prolifératives et cicatrisantes. Son action découle de la libération locale au-dessus des doses physiologiques de plusieurs facteurs de croissance et de protéines bioactives contenus dans les granules α des plaquettes.

D'abord extrêmement populaire en chirurgie maxillo-faciale et parodontologie, le PRP a vu ses indications s'étendre à toute sorte de chirurgie. L'engouement grandissant autour de cette thérapie, des industriels se sont intéressés au marché et se sont mis à produire de nombreux dispositifs médicaux permettant de préparer du PRP. Combiné à l'absence de législation autour de sa pratique, une utilisation massive est apparue malgré le manque de preuves d'efficacité clinique, l'absence de recommandations et l'hétérogénéité des protocoles de préparation disponibles.

Quelles sont aujourd'hui les principales indications cliniques reconnues du PRP ? Des recommandations d'usage ont-elles été formulées ?

L'absence de réglementation initiale a-t-elle évolué ? Quelle est la législation en France concernant son utilisation ? En est-il de même chez nos voisins européens ?

Comment la facturation de cette thérapie est-elle effectuée et pourrait-elle être amenée à évoluer ?

Ce mémoire s'attache à répondre à ces différentes questions à la fois par une approche bibliographique faisant état de l'art actuel du PRP, par une étude de sa législation en France ainsi que dans plusieurs pays européens, et enfin par une réflexion au sujet de sa facturation actuelle sur le territoire Français et les perspectives d'évolution de prise en charge.