

**Le Traitement Par Plasma
Riche En Plaquettes (PRP)
En Orthopédie****Platelet - rich plasma therapy
in orthopedics****Shimi.M*, Abourazak FZ******RESUME**

Au cours de ces dernières années, l'utilisation du plasma riche en plaquettes (PRP) a connu un vrai « boom » au Maroc, ceci est justifié par le rôle prouvé des plaquettes dans la phase précoce de l'inflammation et de la cicatrisation, la richesse de ce concentré en facteurs de croissance et d'autres agents biologiquement actifs, la relative facilité de préparation et d'utilisation du PRP ainsi que l'absence presque total d'effets secondaires.

Mais le vrai mécanisme d'action n'est pas encore bien élucidé. Même si certains résultats paraissent encourageants, La diversité des lésions orthopédiques dont les

Conflit d'intérêt : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec la rédaction de cet article

* service de traumatologie et orthopédie CHR Tanger .Faculté de médecine de Tanger Maroc.

**service de Rhumatologie CHR Tanger .Faculté de médecine de Tanger Maroc.

mécanismes physiopathologiques varient, impose une prudence quand à leur utilisation. De ce fait nous avons essayé, à travers une revue de la littérature, de déterminer les meilleures indications de l'utilisation du PRP en insistant sur deux principales pathologies : l'arthrose et les tendinopathies.

Mots clés : PRP, tendinopathies, arthrose.

ABSTRACT:

In recent years, the use of platelet-rich plasma (PRP) has experienced a real "boom" in Morocco, this is justified by the proven role of platelets in the early phase of inflammation and scarring, The richness of this concentrate in growth factors and other biologically active agents, the relative ease of preparation and use of the PRP, and the almost total absence of side effects. But the real mechanism of action is not yet clear. Although some results seem encouraging, the diversity of orthopedic lesions with varying pathophysiological mechanisms requires caution in their use. Therefore, we have tried, through a review of the literature, to determine the best indications of the use of PRP by insisting on two main pathologies: osteoarthritis and tendinopathies.

Keywords: PRP, Tendinopathies, Osteoarthritis.

INTRODUCTION :

Les injections de PRP (platelet-richplasma) font parties des récentes thérapeutiques

proposées pour le traitement des lésions de l'appareil locomoteur, à ce jour les indications se sont étendues aux différents tissus : cartilage, muscles et tendons. Ce traitement par PRP est le fait d'injecter des plaquettes et des facteurs regroupés au sein d'un produit global de type PRP issu de la centrifugation du sang autologue. C'est un traitement qui a une visée antalgique mais surtout on cherche la stimulation de la réparation tissulaire et induire une cicatrisation favorable, mes la diversité des lésions orthopédiques, avec des mécanismes et une physiopathologie lésionnelle variables, fait que le mécanisme d'action n'est pas bien élucidé. Cette mise au point vise à préciser la place des PRP en en orthopédie.

LE « PRP » - DE QUOI PARLE-T-ON ?

Le dénommé plasma riche en plaquettes ou platelet-rich plasma (PRP) est le surnageant enrichi en plaquettes, obtenu après centrifugation de sang total prélevé sous anticoagulant. (Figure 1)

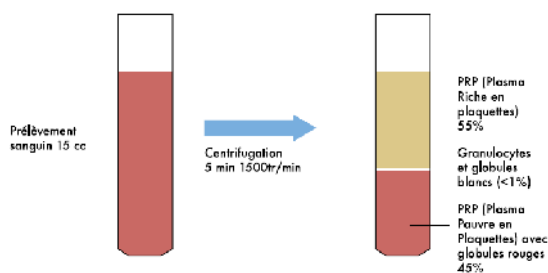


Figure 1 : Préparation du plasma riche en plaquette (1)

Les PRP obtenus présentent une concentration en plaquettes pouvant atteindre dix fois celle de la normale, mais dans la majorité des études cette concentration est comprise entre trois et six fois, (2). Une fois prélevé parmi le

surnageant des hématies, le concentré plaquettaire est activé (thrombine ou chlorure de calcium) pour permettre le relargage d'un maximum de médiateurs, il peut contenir jusqu'à 800 constituants de nature protéique. Parmi ces médiateurs Certains sont impliqués dans la résolution de l'inflammation (l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (IL1-RA), IL-4, IL-8, IL-10, les métabolites de l'acide arachidonique, etc.) mais aussi d'autres facteurs pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF, alpha-2-macroglobuline, etc.), des médiateurs qui modulent l'angiogenèse et la coagulation (3). Le PRP contient aussi des facteurs de croissances ou cytokines qui ont un rôle fondamental dans les processus de réparation tissulaire, les principaux facteurs de croissance sont :

- Transforming growth factor- 1 : TGF- 1: l'agent fibrosant le plus puissant de toutes les cytokines. (4), il induit la synthèse massive de molécules matricielles telles que le collagène I et la fibronectine, que ce soit par les ostéoblastes ou les fibroblastes. le TGF- 1 peut être considéré un modérateur de l'inflammation, par sa capacité à induire une cicatrisation fibreuse.
- Platelet-derived growth factor » : PDGF : le stimulant des lignées mésenchymateuses. C'est un régulateur essentiel de la migration, de la prolifération et de la survie des cellules de la lignée mésenchymateuse. (5)
- Axe « insulin-like growth factor » : l'agent protecteur des cellules. Les IGF I et II sont des régulateurs positifs de la prolifération et la différenciation cellulaire. C'est l'axe majeur de la régulation de la

mort cellulaire programmée (apoptose), en induisant des signaux de survie qui protègent les cellules de nombreux stimuli apoptotiques présents dans le milieu.

- Hepatocyte growth factor (HGF) : Inhibe la voie pro-inflammatoire (NF kappa B) et stimule l'angiogénèse.
- fibroblast growth factor-2 (FGF) : Favorise la différenciation des chondrocytes et des cellules souches mésenchymateuses et stimule la prolifération des chondrocytes et la production d'acide hyaluronique par synoviocytes, enfin il augmente l'angiogénèse.

PRP DANS LES TENDINOPATHIES :

Les lésions tendineuses constituent un motif fréquent de consultations en orthopédie, en rhumatologie ou en médecine générale. En effet, elles représentent environ 30 % des consultations de médecine générale pour les pathologies musculo-squelettiques (6). Elles sont plus rencontrées dans la pratique sportive et chez les travailleurs et peuvent être sources de plusieurs jours d'arrêt de travail. Les traitements habituels, par voie générale ou locale, ainsi que les techniques de médecine physique n'assurent pas une guérison définitive.

La physiopathologie des tendinopathies :

Le terme de tendinopathies désigne une pathologie micro traumatique du tendon liée à une hyper sollicitation mécanique à l'origine de lésions anatomiques intra et péri tendineuses, c'est une pathologie qui évolue généralement vers la chronicité (7).

A différencier de la tendinite qui est liée à une pathologie inflammatoire.

Tout tendon peut effectivement développer une tendinopathie mais certains, tels le tendon du supra-épineux, le tendon quadricipital, le tendon patellaire et le tendon calcanéen apparaissent plus régulièrement atteints (8).

En fonction de la structure anatomique concernée on décrit une tendinopathie corporéale qui touche le corps du tendon, une enthésopathie par atteinte de la jonction tendon-os et enfin la ténosynovite par inflammation du péri tendon. Du point de vue microscopique, plusieurs anomalies ont été retrouvées en fonction du stade de la tendinopathie, des altérations du tissu collagène avec des fibres plus fines et une perte de la structure hiérarchique classique, des perturbations dans le métabolisme des protéoglycanes provoquant une différenciation chondrogénique à l'origine d'une diminution des capacités de réparation avec une perte d'élasticité exposant le tendon à la rupture. Une apoptose des ténocytes, une néo-vascularisation, des dépôts calciques et une dégénérescence mucoïde (9-14).

Qu'est est l'effet du PRP dans les tendinopathies ?

Plusieurs études in vitro ont été réalisées dans le but de déterminer les mécanismes d'action du PRP dans le processus de réparation tendineux ainsi que la concentration optimale des plaquettes. Les conclusions étaient les suivantes :

- l'effet anti-inflammatoire du PRP est essentiellement lié au hepatocyte growth factor (HGF) [14]. En effet, ce dernier entraîne une diminution de l'expression des

cyclooxygénases (cox 1 et 2) et des prostaglandines (PGE2).

- Le PDGF-BB est un facteur de croissance qui stimule la cicatrisation tendineuse (15).
- Les plaquettes stimulent la synthèse du collagène avec un meilleur alignement de ces fibres, et ainsi que de meilleures propriétés biomécaniques tendineuses (10).
- Les plaquettes stimulent la prolifération cellulaire, la différenciation des cellules souches en ténocytes et inhibent la différenciation en adipocytes, chondrocytes et ostéocytes qui peuvent entraver le processus de réparation tendineuse (10 ; 16).

Ce pendant lors de tendinopathies dégénératives il existe des dépôts lipidiques avec accumulation et perturbation du métabolisme des protéoglycanes associés à la formation de calcifications, de ce fait les plaquettes ne permettent pas de renverser ce processus dégénératif (17).

La concentration en plaquettes et en globules blancs est un facteur essentiel qui influence l'action du PRP, une forte concentration en plaquette a un effet inverse en inhibant le métabolisme cellulaire et la synthèse du collagène, de même une forte concentration en globules blancs entraîne une plus grande expression de cytokines pro-inflammatoires et de médiateurs cataboliques (IL-1, TNF-alpha) ainsi qu'une moindre synthèse de collagène (18 ; 19). Afin d'en optimiser l'efficacité, il semblerait que la concentration plaquettaire doit être inférieure à 10^6 plaquettes/ml et que les GB soient absents (20).

En pratique clinique on n'a pas trouvé de consensus qu'on aux modalités et

indications du traitement par du PRP, les études sont contradictoires et de niveaux variables, le type du tendon concerné par la tendinopathie paraît intervenir, les études sont favorables dans les tendinopathies patellaires et achillienne en dehors de la maladie de Haglund (21-25) en préconisant trois infiltrations à deux semaines d'intervalle, alors que pour les autres sites les études sont contradictoires quoi que le résultat à long terme est bénéfique par rapport aux infiltrations de cortisone qui dans la littérature donnent un nombre conséquent de rechute à j90 (26-31).

En pratique :

3 injections à 2 semaines d'intervalle sont réalisées au niveau de la lésion tendineuse, éventuellement sous contrôle échographique (conditions rigoureuses d'asepsie) afin de s'assurer du bon positionnement de l'aiguille (32). L'injection d'anesthésique local sur le site du traitement entraîne une baisse significative de la prolifération de ténocytes et de la viabilité cellulaire qui n'est pas favorable à la régénération tissulaire et il peut modifier le PH du tissu et de ce fait diminuer l'efficacité des PRP et (33).

Les anti-inflammatoires seront proscrits, une semaine avant et 3 semaines après en raison de leur inhibition sur l'action du PRP (34).

PRP DANS L'ARTHROSE :

L'arthrose est une maladie articulaire dégénérative chronique caractérisée par un déséquilibre de l'homéostasie entre la destruction et la réparation du cartilage articulaire entraînant son amincissement à la suite d'un stress mécanique et

inflammatoire prolongé. Le cartilage a un potentiel de cicatrisation limité en raison de l'activité mitotique faible des chondrocytes.

Les traitements proposés ont pour objectif de soulager la douleur, d'améliorer la fonction et la qualité de vie. La prise en charge conservatrice actuelle est principalement symptomatique et consiste en physiothérapie, analgésiques, Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et stéroïdiens et les infiltrations de corticostéroïdes. Mais ces traitements n'ont qu'un effet temporaire et limité, avec le risque d'effets secondaires pour certains médicaments. En plus, ils n'ont pas d'impact sur l'histoire naturelle et ne freinent pas la progression de la maladie arthrosique (35 ;36).

La viscosupplémentation quand à elle a pour objectif de réduire la douleur et d'améliorer la viscoélasticité du liquide synovial, réduisant ainsi l'incapacité et améliorant la fonction de l'articulation. Cependant, Même si la viscosupplémentation a un effet symptomatique, elle n'agit pas sur la dégénérescence du cartilage (37 ; 38) et ses effets à long terme restent peu clairs.

Au cours des dernières années une importance particulière a été accordée à l'utilisation du PRP dans pathologie arthrosique.

Qu'est ce qui se passe dans l'arthrose :

Les résultats histopathologiques de l'arthrose montrent que l'homéostasie entre la destruction et la réparation du cartilage articulaire est perturbée par l'expression accrue de cytokines pro-inflammatoires (IL-1,TNF alpha), des métalloprotéinases et les prostaglandines, cela entraîne une dégradation articulaire, une insuffisance de

la synthèse des facteurs de croissance (GF) et du collagènes et une perturbation du métabolisme des protéoglycanes et des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10). [39]

Quel est l'effet du PRP sur le cartilage ?

Des études in vivo ont démontré une amélioration de l'aspect histologique du tissu cartilagineux réparé [40 ; 41], ce qui augmente La rigidité et la teneur en protéoglycanes et en collagène de type II (40 ; 42 ; 43). Les médiateurs que contient la PRP agissent comme des agents anti-cataboliques et anti-inflammatoires. L'antagoniste du récepteur IL-1 inhibe l'activation de la cytokine impliquée dans l'apoptose et le processus inflammatoire. (44 ; 45). De plus, les récepteurs solubles du facteur de nécrose tumorale se lient au TNF- , empêchant son interaction avec les récepteurs cellulaires pro-inflammatoires. Certains facteurs de croissance tels que l'IGF-1, le PDGF et le TGF- 1 peuvent modifier l'expression génique des chondrocytes dans l'arthrose, ils favorisent la stabilisation du cartilage en contrôlant les fonctions métaboliques des chondrocytes et de l'os sous-chondral, en maintenant l'homéostasie entre la synthèse et la dégradation des protéoglycanes et en stimulant la prolifération des chondrocytes (46 ;47). Il a également été constaté que ces facteurs de croissance plaquettaires stimulent les fibroblastes synoviaux pour synthétiser l'acide hyaluronique (46).

Quels sont les facteurs influençant l'action du PRP ?

La plupart des études ont été faites sur la gonarthrose.

Le facteur principal est le stade évolutif de l'arthrose, certains auteurs ont mesuré

l'épaisseur du cartilage en échographie avant le traitement par PRP et ont conclu que dans les stades avancés de l'arthrose l'effet du PRP est moindre, ceci est expliqué par la diminution du nombre des cellules viables, associée aux facteurs mécaniques péjoratifs du fait de la faiblesse musculaire et l'instabilité d'origine ligamentaire (48 ; 49). Ainsi un traitement par PRP est indiqué pour les stades 1 à 3 de Kellgren Lawrence.

L'autre facteur est le nombre d'injection, en effet l'efficacité d'une injection unique était significativement inférieure à celui de deux ou trois injections (48 ; 49). Ainsi 2 à 3 injections sont recommandées en fonction du stade de l'arthrose et l'importance de la douleur et de la gêne fonctionnelle.

Le site d'arthrose paraît aussi important, en matière de coxarthrose, qui est un site particulier d'arthrose où l'acide hyaluronique n'a jamais démontré un bénéfice très important jusqu'à présent. Les études ont notés une amélioration des scores algo-fonctionnels (WOMAC et Harris) à 3 mois qui diminuait à 12 mois sans grande différence entre l'acide hyaluronique et le PRP (50 ; 51).

Pour la gonarthrose la plupart des études attestent de supériorité du PRP par rapport à l'acide hyaluronique dans les stades non évolués d'arthrose avec une amélioration des scores fonctionnels qui se maintient jusqu'à 12 mois (52 ; 53).

Pour les autres sites d'arthroses peu d'études sont disponibles.

En pratique :

2 à 3 injections à 2 semaines d'intervalles, pour gonarthrose stade 1 à 3 de Kellgren Lawrence.

AUTRES APPLICATIONS EN ORTHOPÉDIE :

LES LÉSIONS MENISCALES :

Les lésions méniscales continuent à poser des problèmes de cicatrisation, les échecs de sutures ne sont pas rares, surtout en zone non vasculaire. Certains auteurs ont préconisé l'adjonction de la PRP après réparation méniscale afin de profiter du potentiel de réparation tissulaire des différents facteurs présents dans le PRP, même si in vitro certaines études ont confirmé l'effet du PRP sur la régénération des cellules méniscales cultivées provenant de la zone avasculaire, l'effet in vivo n'est pas démontré, certains auteurs n'ont pas observé de différence significative des réparations méniscale avec ou sans injection de PRP (54-56). Des études prospectives randomisées sont nécessaires pour mieux élucider le rôle de PRP dans la guérison méniscale.

LES LÉSIONS MUSCULAIRES:

Les lésions musculaires posent surtout un problème de qualité de cicatrisation, qui si elle est mauvaise, elle retentit sur la qualité de récupération fonctionnelle et expose à la récurrence. L'objectif du traitement par PRP est d'accélérer le processus de cicatrisation, d'améliorer la qualité du nouveau tissu cicatriciel et éviter la récurrence.

Bubnov a publié une étude comparative de haut niveau de preuve, il a comparé deux groupes de patients sportifs présentant une lésion musculaire qui ont suivi un traitement conservateur avec et sans injection du PRP. Le suivi clinique et échographique a objectivé que le traitement par PRP a donné de meilleurs résultats sur le soulagement de la douleur, le rétablissement physique. (57). D'autres études de faible niveau ont conclu à ce que le traitement par PRP diminuerait la

durée d'indisponibilité d'un sportif atteint d'une lésion musculaire aiguë de grade II (58).

Même si les résultats du traitement par PRP dans les lésions musculaires paraissent encourageants, l'injection doit être faite sous échographie au niveau et à côté de la lésion musculaire suivi d'un repos de 48 h puis d'une rééducation douce, mais on n'a pas trouvé de consensus quand au schéma de récupération sportif après le traitement. (59).

CONCLUSION :

Le traitement par injection de PRP dans les pathologies orthopédiques a une place qui reste à prouver, les études sont contradictoires et la plupart ont un niveau de preuve limité (tableau 1). En plus le fait d'avoir une multitude de facteurs de croissances dont l'action est variable fait que le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé. Ce qui ouvre la voie à d'autres pistes de recherche telle que l'injection de facteurs de croissance spécifiques pour une cible identifiée. La validation du traitement par PRP nécessite encore des études contrôlées randomisées de haut niveau de preuve.

étude	année	Site traité	Nombre de patient	Bénéfice
Randelli (28)	2011	Coiffe des rotateurs	53	-
Castricini (29)	2011	Coiffe des rotateurs	88	-
Gosens (27)	2011	Epicondyliens latéraux	100	+
Krogh (31)	2013	Epicondyliens latéraux	60	-
Smith (21)	2014	Tendon patellaire	46	+
Dragoo (22)	2014	Tendon patellaire	23	+
Filardo (24)	2014	Tendon d'Achille	54	+
Silvestre. (25)	2014	Tendon d'Achille	32	+
Sanchez (50)	2012	coxarthrose	40	+/-
Battaglia (51)	2012	coxarthrose	100	-
Cerza (52)	2013	Gonarthrose PRP versus Acide hyaluronique	60	++ PRP
Filardo (53)	2012	gonarthrose PRP versus Acide hyaluronique	110	++ PRP
Justin (56)	2015	Réparation méniscale sous arthroscopie	35 réparations méniscales - 15 avec PRP - 20 sans PRP	-

Tableau 1 : utilisation du PRP en orthopédie : récapitulatif des études

REFERENCES :

1. Ferrari M., Zia S., Valbonesi M., Henriquet F., Venere G., Spagnolo S., et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage incardiac-surgery. *Int J Artif Organs* 1987; 10:47—50.
2. Dohan Ehrenfest DM., Rasmusson L., Albrektsson T. Classification of plate-let concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- andplatelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009;27:158–67.
3. Kang Y-H., Jeon SH., Park J-Y., et al. Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Eng Part A* 2011 ;17 :349–59.
4. Border WA., Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331:1286–92.
5. Rosenkranz S., Kazlauskas A. Evidence for distinct signaling properties and

- biological responses induced by the PDGF receptor alpha and beta subtypes. *Growth Factors* 1999; 16:201–16.
6. Kaux J., Forthomme B., Le Goff C., Crielaard J., Croisier J. Current opinions on tendinopathy. *J Sports Sci Med* 2011; 10:238-53.
 7. Maganaris CN., Narici MV., Almekinders LC., Maffulli N. Biomechanics and pathophysiology of overuse tendon injuries: ideas on insertional tendinopathy. *Sports Med* 2004; 34:1005–17.
 8. Reinking M. Tendinopathy in athletes. *Phys Ther Sport* 2012; 13:3–10.
 9. Riley G. Tendinopathy – from basic science to treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4:82–9.
 10. Cook JL., Khan KM., Purdam C. Achilles tendinopathy. *Man Ther* 2002; 7:121–30.
 11. Sodersten F., Hultenby K., Heinegard D., Johnston C., Ekman S. Immunocalization of collagens (I and III) and cartilage oligomeric matrix protein in the normal and injured equine superficial digital flexor tendon. *Connect Tissue Res* 2013; 54:62–9.
 12. Sharma P., Maffulli N. Basic biology of tendon injury and healing. *Surgeon* 2005; 3:309–16.
 13. Rees JD., Maffulli N., Cook J. Management of tendinopathy. *Am J Sports Med* 2009; 37:1855–67.
 14. De Mos M., Koevoet W., van Schie HT., Kops N., Jahr H., Verhaar JA., et al. In vitro model to study chondrogenic differentiation in tendinopathy. *Am J Sports Med* 2009; 37:1214–22.
 15. Solchaga LA., Bendele A., Shah V., Snel LB., Kestler HK., Dines JS., et al. Comparison of the effect of intra-tendon applications of recombinant human platelet-derived growth factor-BB, platelet-rich plasma, steroids in a rat achilles tendon collagenase model. *J Orthop Res* 2014; 32(1):145–50.
 16. Chen L., Dong SW., Tao X., Liu JP., Tang KL., Xu JZ. Autologous platelet-rich clot releasate stimulates proliferation and inhibits differentiation of adult rat tendon stem cells towards nontenocyte lineages. *J Int Med Res* 2012; 40(4):1399–409.
 17. Zhang J., Wang JH. PRP treatment effects on degenerative tendinopathy – an in vitro model study. *Muscles Ligaments Tendons J* 2014; 4(1):10–7.
 18. McCarrel TM., Minas T., Fortier LA. Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94(19):e143 [1–8].
 19. Giusti I., D'Ascenzo S., Manco A., Di Stefano G., Di Francesco M., Rughetti A., et al. Platelet concentration in platelet-rich plasma affects tenocyte behavior in vitro. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 630870.
 20. Kaux J-F., Drion P., Croisier J.-L. Plasma riche en plaquettes pour le traitement de lésions tendineuses Crielaard *Journal de réadaptation médicale* 2015; 35:181-191 ;
 21. Smith J., Sellon JL. Comparing PRP injections with ESWT for athletes with chronic patellar tendinopathy. *Clin J Sport Med* 2014; 24(1):88-9.
 22. Drago J., Wasterlain AS., Braun HJ., Nead KT. Platelet-rich plasma as a treatment for patellar tendinopathy: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2014; 42(3):610–8.
 23. De Vos RJ., Weir A., van Schie HT., et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:144-9.
 24. Filardo G., Kon E., Di Matteo B., Di Martino A., Tesei G., Pelotti P., et al. Platelet-rich plasma injections for the treatment of refractory Achilles tendinopathy: results at 4 years. *Blood Transfus* 2014; 1–8.
 25. Silvestre A., Peuchant A., Bausset O., Magalon J., Magalon G., Serratrice N. Achilles tendinopathy recovery after a single autologous PRP injection monitored by ultrasound. *J Traumatol Sport* 2014; 31:94–100.
 26. Peerbooms JC., Sluimer J., Bruinj DJ., et al. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med* 2010; 38:255-62
 27. Gosens T., Peerbooms JC., van Laar W., den Ouden BL. Ongoing positive effect of platelet-rich plasma versus corticosteroid injection in lateral

- epicondylitis: a double-blind randomi-zed controlled trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med* 2011; 39:1200-10.
28. Randelli P., Arrigoni P., Ragone V., Aliprandi A., Cabitza P. Plateletrich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a prospec-tive RCT study, 2-year follow-up. *J Shoulder Elbow Surg* 2011; 20:518-28.
29. Castricini R., Longo UG., De Benedetto M., et al. Platelet- richplasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: arandomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2011;39:258-65.
30. Le Coz J. Traitement de 22 cas de tendinites du coude, rebelles aux traitements classiques, par injection de plasma riche en plaquettes (PRP) *Journal de Traumatologie du Sport* 28 (2011) 83–89.
31. Krogh TP., Fredberg U., Stengaard-Pedersen K., Christensen R., Jensen P., Ellingsen T. Treatment of lateral epicondylitis withplatelet-rich plasma, glucocorticoid, or saline: a randomi-zed, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Sports Med* 2013; 41(3):625-35.
32. Brown J., Sivan M. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injection for chronic patellar tendinopathy: a case report. *PM R* 2010; 2(10):969–72.
33. Bouvard M., Bigard XA. Plasma riche en plaquettes (PRP) et lésions tendinomusculaires. Où en sommes-nous ? *J Trauma Sport* 2012;29(4):241—3.
34. Roukis TS., Zgonis T., Tiernan B. Autologous platelet-rich plasma for wound and osseous healing: a review of the literature and commercially available products. *Adv Ther* 2006; 23(2):218–37.
35. Kon E., Mandelbaum B., Buda R., Filardo G., Delcogliano M., Timoncini A., et al. Platelet-rich plasma intraarticular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: *Arthroscopy: the journal of arthroscopic & related surgery*: . 2011; 27(11):1490–501.
36. Zhang W., Nuki G., Moskowitz RW., Abramson S., Altman RD., Arden NK., et al. recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2010; 18(4):476–99.
37. Castellacci E., Polieri T. Antalgic effect and clinical tolerability of hyaluronic acid in patients with degenerative diseases of knee cartilage: an outpatient treatment survey. *Drugs under experimental and clinical research*. 2004; 30(2):67–73.
38. Vitanzo PC Jr., Sennett BJ. Hyaluronans: is clinical effectiveness dependent on molecular weight? *American journal of orthopedics*. 2006; 35(9):421–8.
39. Russo F., D’Este M., Vadalà G., Cattani C., Papalia R., Alini M., et al. (2016) Platelet Rich Plasma and Hyaluronic Acid Blend for the Treatment of Osteoarthritis: Rheological and Biological Evaluation. *PLoS ONE* 11(6): e0157048.
40. Milano G., Deriu L., Sanna Passino E., Masala G., Manunta A., Postacchini R., 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* 2012; 28(5):688–701.
41. Sun Y., Feng Y., Zhang CQ., Chen SB., Cheng XG. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *International orthopaedics*. 2010; 34(4):589–97.
42. Milano G., Sanna Passino E., Deriu L., Careddu G., Manunta L., Manunta A., et al. The effect of platelet rich plasma combined with microfractures on the treatment of chondral defects: an experimental study in a sheep model. *Osteoarthritis and cartilage* 2010; 18 (7):971–80.
43. Kruger JP., Hondke S., Endres M., Pruss A., Siclari A., Kaps C. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *Journal of orthopaedic research*. 2012; 30(6):845–52.
44. Harrison S., Vavken P., Kevy S., Jacobson M., Zurakowski D.,Murray MM. Platelet activation by collagen provides sustainedrelease of anabolic cytokines. *Am J Sports Med*. 2011; 39(4):729–34.

45. Van Buul GM., Koevoet WLM., Kops N., Bos PK., Verhaar JAN., Weinans H., et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med.* 2011; 39:2362–70.
46. Anitua E., Sánchez M., Nurden AT., Zaldueño MM., de la Fuente M., Azofra J., et al. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatology.* 2007; 46:1769–72.
47. Schmidt MB., Chen EH., Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet-derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthr Cartil.* 2005; 14:403–12.
48. Kavadar G., Demircioglu D. T. , Celik M.Y., Emre TY. Effectiveness of platelet-rich plasma in the treatment of moderate knee osteoarthritis: a randomized prospective study *J. Phys. Ther. Sci.* 27: 3863–3867, 2015.
49. Bottegoni C., Dei Giudici L., Salvemini S., Chiurazzi E., Bencivenga R., Gigante A. Homologous platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis in selected elderly patients: an open-label, uncontrolled, pilot study. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016 Apr; 8(2):35-41.
50. Sanchez M., Guadilla J., Fiz N., et al. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology* 2012; 51:144–50.
51. Battaglia M., Guaraldi F., Vannini F., et al. Efficacy of ultrasound-guided intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for hip osteoarthritis. *Orthopedics* 2013; 36:e1501–8.
52. Cerza F., Carni S., Carcangiu A., et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma. intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med* 2012; 40:2822–7.
53. Filardo G., Kon E., Di Martino A., et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13:229.
54. Cole BJ., Seroyer ST., Filardo G., Bajaj S., Fortier LA. Platelet-rich plasma: where are we now and where are we going? *Sports Health.* 2010; 3:203–210.
55. Ishida K., Kuroda R., Miwa M., Tabata Y., Hokugo A., Kawamoto T., Sasaki K., Doita M., Kurosaka M. The regenerative effects of platelet-rich plasma on meniscal cells in vitro and its in vivo application with biodegradable gelatin hydrogel. *Tissue Eng.* 2007; 5:1103–1112.
56. Griffin J. W., Hadeed M. M., Werner B. C., Diduch D. R., Carson E. W., Miller M. D. Platelet-rich Plasma in Meniscal Repair: Does Augmentation Improve Surgical Outcomes? *Clin Orthop Relat Res* (2015) 473:1665–1672.
57. Bubnov R., Yevseenko V., Semenov I. Ultrasound guided injections of platelet rich plasma for muscle injury in professional athletes. *Comparative study. Med Ultrason* 2013; 15(2):101-5.
58. Hamid MSA., Ali MRM., Yusof A., et al. Platelet-rich plasma (PRP): an adjuvant to hasten hamstring muscle recovery. A randomized controlled trial protocol. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13:138.
59. Bouvard M., Bigard XA. Plasma riche en plaquettes (PRP) et lésions tendino-musculaires. Où en sommes-nous ? *J Trauma Sport* 2012 ; 29(4) :241-3.

