



HAL
open science

L'utilisation des produits dérivés du sang en médecine régénérative vétérinaire

Laetitia Deroeux

► **To cite this version:**

Laetitia Deroeux. L'utilisation des produits dérivés du sang en médecine régénérative vétérinaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04682200

HAL Id: dumas-04682200

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04682200v1>

Submitted on 30 Aug 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Oniris - Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

ANNEE 2024- Thèse n° 15

L'utilisation des produits dérivés du sang en médecine régénérative vétérinaire

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement

devant l'UFR de Médecine de l'Université de

Nantes le 25 Juin 2024

par

Laetitia DEROEUX

Sous la direction de

Olivier GAUTHIER

Président du jury : Monsieur Jean-Michel CAPPELIER, Professeur à l'école nationale vétérinaire Oniris

Membres du jury : Monsieur Olivier GAUTHIER, Professeur à l'école nationale vétérinaire Oniris

Madame Marion FUSELLIER, Maître de conférence à l'école nationale vétérinaire Oniris

Oniris - Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

ANNEE 2024- Thèse n° 15

L'utilisation des produits dérivés du sang en médecine régénérative vétérinaire

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement

devant l'UFR de Médecine de l'Université de

Nantes le 25 Juin 2024

par

Laetitia DEROEUX

Sous la direction de

Olivier GAUTHIER

Président du jury : Monsieur Jean-Michel CAPPELIER, Professeur à l'école nationale vétérinaire Oniris

Membres du jury : Monsieur Olivier GAUTHIER, Professeur à l'école nationale vétérinaire Oniris

Madame Marion FUSELLIER, Maître de conférence à l'école nationale vétérinaire Oniris

Département **BPSA** Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment

Responsable : **Emmanuel JAFFRES** – Adjointe : **Frédérique NGUYEN**

Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (CERC) Martine KAMMERER (PR émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR) Grégoire MIGNOT (MC)	Solenn GAVAUD (CERC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Pierre CORDIER (CERC) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC HDR) Emmanuel JAFFRES (MC HDR)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Quentin PRUVOST (CEC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Charlotte MOCQUARD (PRAG) Aurore CALVEL (PRAG)

Département **SAESP** Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique

Responsable : **Raphaël GUATTEO** – Adjoint : **Jean-Michel CAPPELIER**

Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségolène CALVEZ (Pr) Aurélien MADOUASSE (MC HDR) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) François MEURENS (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr) Pauline MAISONNASSE (CERC)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr émérite) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (CERC) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)	Sofia STRUBBIA (MC) Fanny RENOIS-MEURENS (MC HDR)

Département **DSC** Sciences cliniques

Responsable : **Catherine IBISCH** – Adjoint : **Marion FUSELLIER**

Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (Pr)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC) Claire DEFOURMESTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	Sabrina VIEU (AERC) Maria Dolores SANCHEZ (CERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (Pr) Catherine IBISCH (MC HDR) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) François FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND (Pr)

Département **GPA** Génie des procédés alimentaires

Responsable : **Vanessa JURY** – Adjointe : **Cyril TOUBLANC**

Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (Pr) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	

Département **MSC** Management, statistiques et communication

Responsable : **Samira ROUSSELIERE** – Adjointe : **Véronique CARIOU**

Mathématiques, statistiques, informatique	Chantal THORIN (PRAG) Evelyne VIGNEAU (Pr) Jean-Michel GALHARRET (MC stagiaire)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC) Sibylle DUCHAINE (MC)	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Sonia MAHJOUR (MC) Samira ROUSSELIERE (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. Cont.)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

- Nom et prénoms de l'auteur : Laetitia DEROEUX
- Année de soutenance : 2024
- Titre de la thèse : L'utilisation des produits dérivés du sang en médecine régénérative vétérinaire
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes.
- Ecole de soutenance : Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de L'alimentation Nantes Atlantique
- Nombre de pages : 180 p.

Table des matières

Table des annexes.....	13
Table des figures.....	14
Table des tableaux.....	15
Table des abréviations.....	16
Introduction.....	17
I. Le sang.....	19
A. Définition et rôle.....	19
B. La composition du sang.....	20
1. Fractionnement du sang.....	20
2. Portions du sang : plasma.....	21
3. Les éléments figurés du sang : les cellules sanguines.....	22
a) L'origine des cellules sanguines : L'hématopoïèse.....	22
b) Les cellules souches.....	24
c) Les hématies.....	25
d) Les plaquettes.....	25
(1) Caractéristiques générales.....	25
(2) Rôles des plaquettes.....	31
e) Les globules blancs.....	32
II. Les produits dérivés du sang.....	34
A. Les différents produits dérivés du sang.....	34
1. Définition.....	34
2. Classification.....	35
3. Sécurité d'utilisation.....	38
4. Comparaison relative des différents produits dérivés du sang.....	38
B. Les produits dérivé du plasma.....	42
1. Le Platelet Rich Plasma.....	42
a) Définition et contenu en plaquettes.....	42
c) Préparations.....	46
(1) La méthode de double centrifugation.....	46
(a) Protocole et obtention de différents produits.....	46
(b) Modalités de centrifugation.....	49
(2) Protocoles à centrifugation simple.....	50
(3) Les kits commerciaux.....	51
d) Maximisation de leur bénéfices.....	53
(1) Inclusion ou non de leucocytes.....	53
(2) Exclusion des érythrocytes.....	54
(3) Critères de qualité.....	55
e) Activation du PRP en ses dérivés.....	56

f) Intérêt et applications.....	58
(1) Intérêt.....	58
(2) Applications en médecine humaine.....	59
(3) Applications en médecine vétérinaire.....	61
2. Platelet gel.....	64
a) Caractéristiques.....	64
b) Méthode de préparation.....	64
c) Intérêts et applications.....	65
3. Platelet lysate.....	67
a) Caractéristiques.....	67
b) Méthode de préparation.....	67
c) Intérêts et applications.....	68
4. Plasma Rich in Growth Factors (PRGF).....	69
a) Caractéristiques.....	69
b) Méthode de préparation.....	70
c) Intérêts et applications.....	72
5. Le Platelet-Poor-Plasma (PPP).....	75
a) Caractéristiques.....	75
b) Méthode de préparation.....	75
c) Produits dérivés du PPP.....	75
d) Intérêts et applications.....	76
6. Fibrin glue (FG).....	77
a) Caractéristiques.....	77
b) Méthode de préparation.....	77
c) Intérêts et applications.....	78
7. Fibrin Membrane (FM).....	79
a) Caractéristiques.....	79
b) Méthode de préparation.....	79
c) Intérêts et applications.....	79
8. L'Autologous Protein Solution (APS).....	80
a) Caractéristiques.....	80
b) Méthode de préparation.....	81
c) Intérêts et applications.....	82
C. Les produits dérivés du serum.....	84
1. Le Platelet Rich Fibrin (PRF).....	84
a) Caractéristiques.....	84
b) Méthode de préparation.....	86
c) Intérêts et applications.....	88
2. Autologous Conditioned Serum (ACS).....	90
a) Caractéristiques.....	90
b) Méthodes de préparations.....	91

c) Intérêts et applications.....	92
3. Hyperacute serum.....	93
a) Caractéristiques.....	93
b) Méthode de préparation.....	93
c) Intérêts et applications.....	94
D. Hétérogénéité des résultats cliniques.....	95
III. Les applications cliniques.....	97
A. En ophtalmologie.....	97
1. Traitement de la sécheresse oculaire.....	97
2. Traitement des ulcères cornéens.....	101
3. Traitement d'autres affections oculaires.....	104
B. En dentisterie.....	105
1. Lors de chirurgies orales et maxillo faciales.....	105
2. Lors de comblement des alvéoles dentaires.....	106
3. Lors d'autres affections dentaires et en implantologie.....	108
C. Chirurgie viscérale.....	110
D. Reconstruction cutanée et tissulaire.....	111
1. Intérêt des produits dérivés du sang dans la gestion de plaies.....	111
2. Applications cliniques et résultats.....	114
E. En orthopédie.....	117
1. Régénération musculaire.....	117
2. Régénération tendineuse et ligamentaire.....	119
3. Régénération osseuse.....	120
a) Physiologie.....	120
b) Intérêt des produits dérivés du sang.....	121
(1) Dans la prise en charge de fractures et autres défauts osseux....	121
(a) Usage seul.....	121
(b) Usage associé à des supports et/ou des cellules souches.....	122
4. Régénération cartilagineuse.....	128
a) Traitement des atteintes cartilagineuses.....	128
b) Arthrose.....	129
(1) Physiopathologie de l'arthrose.....	129
(2) Application des produits dérivés du sang sur la gestion de l'arthrose	
132	
Conclusion.....	136
Annexes.....	137
Bibliographie.....	155

Table des annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des études sur les produits dérivés du sang réalisées sur des animaux domestiques utilisées pour la bibliographie de cette thèse140

Annexe 2 : Tableau récapitulatif de la composition relative et des caractéristiques comparées des différents produits dérivés du sang (Giannini et al., 2015; Soares et al.,2021).....155

Table des figures

Figure 1 : Les différent composants du sang obtenu après centrifugation ou coagulation.....	20
Figure 2 : Schéma simplifié de l'hématopoïèse (le gall, 2014).....	23
Figure 3 : Contenu plaquettaire (Burnouf et al., 2016).....	26
Figure 4 : Schéma de la classification des produits dérivés du sang utilisée dans cette thèse.....	37
Figure 5 : Aspect des formes solides disponibles des produits dérivés du sang (Hatakeyama et al., 2014).....	40
Figure 6 : Protocole de préparation du PRP selon la méthode de double centrifugation (Dhurat and Sukesh,2014).....	48
Figure 7 : Kit de préparation du PRP d'Arthrex.....	52
Figure 8 : Les différentes fractions (F1 et F2) du PRGF (Chicaud, 2019).....	71
Figure 9 : Différentes formulations du PRGF (Anitua et al., 2018).....	73
Figure 10 : Phases sanguines obtenues lors de la préparation du PRF et caillot de PRF(Karimi and Rockwell, 2019).....	86
Figure 11 : Protocole d'obtention de l'hyperacute serum (Kardos et al., 2019).....	93
Figure 12 : Greffe par suture résorbable de la membrane de PRF sur la zone de défaut cornéen générée par l'ulcère (Demir et al., 2022).....	103
Figure 13 : Rôle des facteurs de croissance plaquettaires dans la cicatrisation (Desgouillons, 2021).....	113
Figure 14 : Exemple de type de bandages mis en place après injection de PRP et évolution dans le temps (en jours) des plaies (Berni et al., 2021).....	115
Figure 15 : Cytokines et facteurs de croissance plaquettaires intervenant lors de la régénération osseuse (Chen, 2016).....	120
Figure 16 : Exemple de supports ("scaffold") de greffes osseuses associant des produits dérivés du sang et des cellules souches (Fernandes and Yang, 2016).....	123
Figure 17 : Effets des produits riches en plaquettes sur les cellules souches dans la réparation osseuse (Fernandes and Yang, 2016).....	125
Figure 18 : Association de caillot sanguin avec un biomatériau dans la gestion de défauts osseux (Balaguer et al., 2018)	126
Figure 19 : Images d'arthroscopie d'atteinte cartilagineuse du grasset avant et après traitement à l'aide de MSC et de PRP (Koh et al., 2014).....	129
Figure 20 : Représentation schématique des mécanismes impliqués dans l'arthrose (Chevalier et al., 2013).....	131

Table des tableaux

Tableau 1 : Rôles principaux des facteurs de croissances contenus dans les plaquettes (King et al., 2021).....	29
Tableau 2 : Contenu des granules alpha plaquettaires (Anitua et al., 2018).....	30
Tableau 3 : Comparaison des formes “solides” (PG et PRF) de produits dérivés du sang (Prakash and Thakur, 2011).....	41
Tableau 4 : Comparaison de la concentration en différents facteurs de croissance dans le PRP et le sang total selon deux études (Simion et al., 2018).....	44
Tableau 5 : Test de 7 différents protocoles de préparation du PRP (Simona, 2017).....	50
Tableau 6 : Tableau récapitulatif des usages actuels du PRP (Andia and Maffulli, 2018)	60
Tableau 7 : Comparaison des concentrations en cytokines du sang total et celles retrouvées dans l’APS chez des patients arthrosiques (K et al., 2014).....	81
Tableau 8 : Comparaison des avantages entre les deux formes de PRF : A-PRF et I-PRF (Egle et al., 2021)	86
Tableau 9 : Concentrations moyennes de différents facteurs de croissance et cytokines dans l’ACS comparé à celles retrouvées dans le sang total (Evans et al., 2016).....	91
Tableau 10 : Variabilité de la composition du PRP obtenu en fonction du kit commercial de préparation employé. D’après “Blood-Derived Products In Veterinary Regenerative Medicine Webinar - CALIN”.....	96

Table des abréviations

ACP Autologous Conditioned Plasma

ACS : Autologous Conditioned Serum

AS : Autologous Serum

APS : Autologous Protein Solution

A-PRF Advanced Platelet-Rich Fibrin

BMAC =Bone Marrow Aspirate Concentrate

E-PRP : Eye Platelet Rich Plasma

FM : Fibrin Membrane

FG : Fibrin Glue

i-PRF Injectable Platelet-Rich Fibrin

L-PRF : Leukocyte rich Platelet-Rich Fibrin

L-PRP : Leukocyt rich Platelet-Rich Plasma

MSC = Mesenchymal Stem Cell (cellule souche mésenchymateuse)

PG : Platelet Gel

PL : Platelet Lysate

P-PRP Pure Platelet Rich Plasma

PRF Platelet-Rich Fibrin

PRGF Platelet Rich in Growth Factors

PRP = Platelet-Rich-Plasma

PPP : Platelet Poor Plasma

P-PRF : Pure Platelet-Rich Fibrin

P-PRP : Pure Platelet-Rich Plasma

SPRF : Serum from PRF

Introduction

L'utilisation croissante des produits dérivés du sang en médecine régénérative représente une avancée significative tant dans le domaine de la médecine humaine, particulièrement en esthétique, en implantologie dentaire, en ophtalmologie, en chirurgie orthopédique,... Leur usage s'étend désormais en médecine vétérinaire, en particulier dans les disciplines sportives équines, mais aussi pour améliorer la qualité de vie de nos carnivores domestiques.

Cette expansion s'accompagne d'une augmentation du nombre de laboratoires développant et commercialisant leurs propres kits de préparation, exploitant ainsi la popularité croissante de ces produits.

Toutefois, malgré leur présence de plus en plus marquée sur le marché, les produits dérivés du sang restent mal connus. Leur diversité et la classification de ces produits sont souvent perçues comme complexes et peu claires. Cette ambiguïté soulève la nécessité d'une étude approfondie pour mieux qualifier ces produits et comprendre leur potentiel thérapeutique.

Ainsi ce travail de thèse vise à combler cette lacune en qualifiant minutieusement les produits dérivés du sang, en explorant les raisons de leur utilisation et en évaluant le niveau de preuve soutenant leur efficacité.

La première partie de cette étude se consacre à une analyse détaillée des caractéristiques du sang et de ses constituants, notamment les plaquettes, afin de mieux cerner l'intérêt de ces produits dérivés.

La seconde partie de ce travail examinera en détail les différents produits dérivés du sang, en discutant de leurs méthodes de préparation, de leur composition et de leur spécificité d'utilisation. Cette analyse permettra de distinguer les divers types de produits disponibles, en soulignant leur pertinence et leur applicabilité dans des contextes thérapeutiques spécifiques.

Enfin, la dernière partie se concentrera sur l'usage actuel des produits dérivés du sang en médecine vétérinaire. Elle abordera les domaines d'application où ces produits ont montré une valeur ajoutée notable, en se focalisant avec un regard critique sur des études de cas et des résultats cliniques afin de juger de leur réel intérêt et efficacité.

I. Le sang

A. Définition et rôle

Le sang est le liquide biologique circulant au sein du système circulatoire de l'organisme. Il sert d'intermédiaire entre les différents territoires de celui-ci en assurant ainsi le rôle de véhicule de différents éléments vitaux.

Parmi ces derniers, on compte les gaz respiratoires qui se présentent dans le sang sous forme dissoute ou liée à l'hémoglobine, tels que le CO₂ dont il permet l'élimination et l'O₂ qu'il transporte vers les tissus assurant ainsi leur oxygénation.

Le sang permet également le transport et le renouvellement de l'eau et des substances nutritives tels que le glucose, des acides aminés, des acides gras, des vitamines et minéraux.

Le transport et l'élimination des déchets du catabolisme tissulaire, tel que l'ammoniac, notamment aux niveau des reins.

Mais également le transport des hormones vers les tissus effecteurs, le transport des cellules sanguines et des cellules immunocompétentes bases du système immunitaire (Abadie J. (2016)).

B. La composition du sang

1. Fractionnement du sang

La centrifugation permet de fractionner le sang en ses différents composants. Selon la méthode de prélèvement du sang, différents composants pourront être obtenus (Figure 1).

Ainsi si le sang est collecté dans un tube contenant un anticoagulant, par exemple sur EDTA, 3 couches sont alors obtenues. La couche supérieure correspond au plasma sanguin (55% du volume sanguin). Elle contient en faible concentration des plaquettes, c'est pourquoi on verra par la suite que cette couche correspond au PPP ("Poor Platelet Plasma").

Une couche intermédiaire leuco-plaquettaire (<1% du volume sanguin), aussi appelée le "Buffy Coat" (BC) qui est une fine couche concentrant la majorité des leucocytes et des plaquettes. Enfin une couche inférieure (45% du volume sanguin) contenant les érythrocytes.

En revanche, si le sang est prélevé sans anticoagulant, deux couches sont alors obtenues : la couche supérieure correspondant au sérum et la couche inférieure contenant un caillot sanguin produit par coagulation du sang et composé de fibrine et de cellules sanguines piégées.

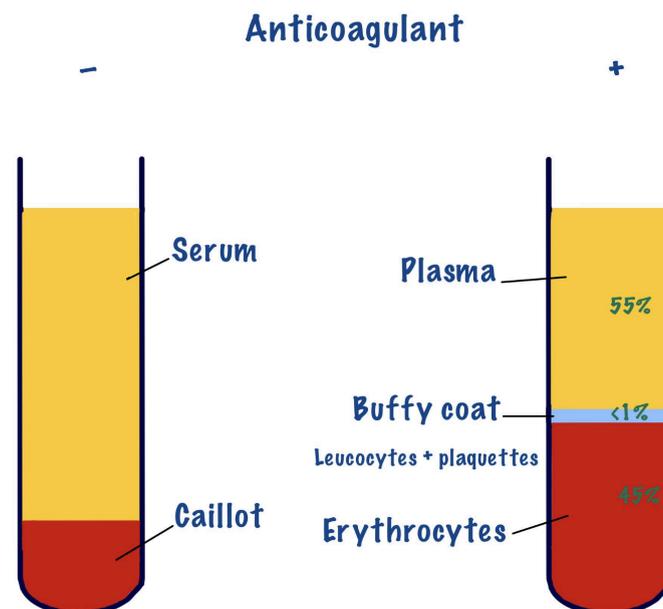


Figure 1 : Les différents composants du sang obtenus après centrifugation ou coagulation

2. Portions du sang : plasma

Le plasma est la portion liquide du sang dans laquelle les cellules sanguines sont en suspension. On estime qu'elle correspond à 55% du volume total du sang et est composée à 91% d'eau. Il contient de nombreuses protéines dont les plus importantes sont : l'albumine (> 50 %), les immunoglobulines (20 %), les lipoprotéines (8 %), le fibrinogène (5 %) qui est responsable de la coagulation, et d'autres protéines comme l'alpha 1-antitrypsine, l'alpha-2 macroglobuline et la transferrine.

D'autre part, le plasma est également riche en ions, en sels, en hormones, en enzymes et en éléments nutritifs tels que du glucose, des acides aminés et des acides gras.

Du fait de la coagulation, le sérum possède une composition légèrement différente de celle du plasma. En effet, certains composés, comme le glucose et le fibrinogène, sont consommés durant la coagulation ce qui rend leur concentration abaissée dans le sérum. Certains autres composés, comme le potassium et les phosphates, sont au contraire produits ou libérés dans le sérum durant la coagulation. Leur concentration est donc augmentée dans le sérum.

Naturellement les facteurs de coagulation ne sont plus présents dans le sérum.

3. Les éléments figurés du sang : les cellules sanguines

a) L'origine des cellules sanguines : L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est le processus aboutissant à la production de l'ensemble des cellules sanguines à partir de cellules non différenciées appelées cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Les cellules souches sont des cellules capables d'auto-renouvellement et de générer des cellules spécialisées par le biais de différenciations cellulaires.

Selon leur degré de différenciation on distingue différents types de cellules souches :

- des cellules souches totipotentes étant capables de produire tous types cellulaires et donc un organisme entier, ce sont donc les cellules souches primordiales embryonnaires obtenues juste après la fécondation
- des cellules souches pluripotentes capables de donner tous types cellulaires exceptés les annexes embryonnaires
- des cellules multipotentes pouvant donner différents types cellulaires mais spécifiques d'un lignage cellulaire donné
- des cellules souches unipotentes ne pouvant donner qu'une seule sorte de cellule mais encore capables de s'auto-renouveler

Lors du stade embryonnaire, les hémangioblastes émergent des cellules du mésoderme embryonnaire, donnant naissance aux cellules souches hématopoïétiques (CSH) et aux cellules souches endothéliales. Les CSH sont multipotentes et capables d'auto-renouvellement. Les CSH sont principalement localisés dans la moelle osseuse mais on peut également les retrouver dans le cordon ombilical et en moindre quantité dans le sang périphérique.

Elles génèrent diverses lignées hématopoïétiques, mais leur potentiel de prolifération diminue avec la différenciation. À partir des CSH, des progéniteurs multipotents (MPP) émergent, formant les progéniteurs communs lymphoïdes (CLP) et les progéniteurs communs myéloïdes (CMP). Nous n'allons pas détailler l'ensemble des voies (schéma simplifié cf Figure 2) mais à titre d'exemple nous allons parler du cas des thrombocytes.

Les CMP donnent naissance à des progéniteurs bipotents, les progéniteurs GMP (granulocyte/monocyte progenitors) et les progéniteurs MEP (megakaryocyte/erythrocyte progenitor). Les MEP, en réponse à divers signaux, produisent des progéniteurs érythrocytaires ou mégacaryocytaires précoces et tardifs. Ces progéniteurs perdent progressivement leur capacité de prolifération, conduisant aux promégacaryoblastes, qui marquent le début de la mégacaryocytopoïèse.

Les mégacaryocytes subissent la polyploïdisation par endomitose et la maturation cytoplasmique, devenant des mégacaryocytes producteurs de plaquettes. Ces mégacaryocytes polyploïdes, dotés de noyaux multilobés, se fragmentent pour former les plaquettes (Guillot, 2008).

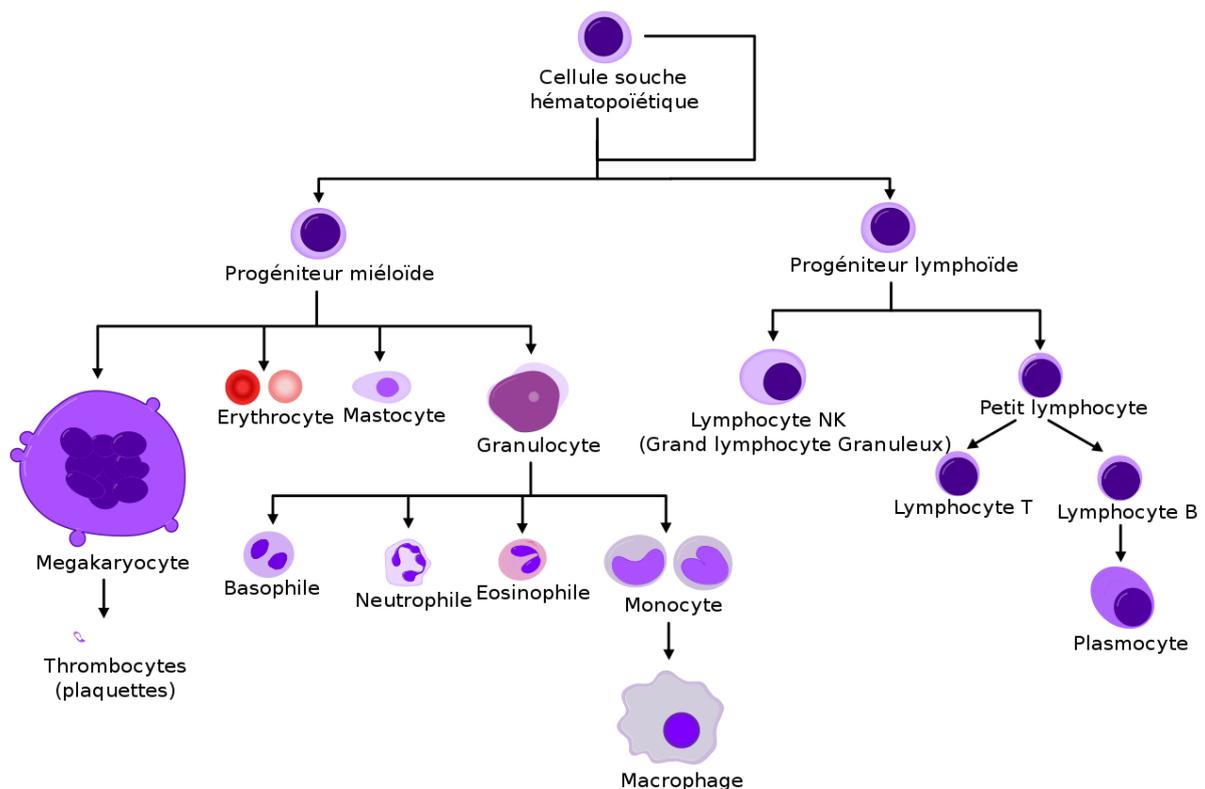


Figure 2: Schéma simplifié de l'hématopoïèse (le gall, 2014)

b) Les cellules souches

Les cellules souches étant de plus en plus employée en médecine régénérative, une sous partie leur est dédiée afin de mieux comprendre l'intérêt de leur association avec les produits dérivés du sang dans certains contextes cliniques.

Les cellules souches mésenchymateuses (MSC) sont les cellules les plus communément utilisées en thérapie cellulaire. Comme vu précédemment, ce sont des cellules multipotentes qui ont donc la capacité de se différencier plusieurs lignées, donnant naissance à différents types cellulaires tels que les chondrocytes, ostéoblastes, les adipocytes,... Cette particularité les rend ainsi très intéressantes dans la médecine régénérative et d'ingénierie tissulaire, d'autant plus qu'elles possèdent également des propriétés immunosuppressives et de sécrétion de facteurs trophiques.

Elles sont ainsi employées dans le traitement des maladies osseuses, la réparation du cartilage, le contrôle de la réaction du greffon contre l'hôte, la facilitation de la greffe de moelle osseuse et le traitement de l'infarctus du myocarde (Messadi, 2018).

Ainsi, afin de booster leur capacité de régénération cellulaire, les MSC sont de plus en plus utilisés avec les produits dérivés du sang comme nous le verrons dans les parties suivantes et notamment dans la régénération osseuse.

En effet, par exemple le PRP permettrait le recrutement et activation des cellules souches en servant de support (Zhu et al., 2013). Cette association commence à notamment être utilisée pour les procédures chirurgicales maxillaires, orthopédiques et lors du traitement de lésions cutanées, lors de brûlures.

Il est à noter que par défaut les cellules souches mésenchymateuses sont extraites de la moelle osseuse mais des cellules similaires sont présentes dans d'autres tissus et peuvent également être employées. C'est le cas notamment des ASC (adipose derived stem cells) issues du tissu adipeux.

c) Les hématies

Les globules rouges, également connus sous les noms d'hématies ou d'érythrocytes, proviennent de la lignée érythroblastique de la moelle osseuse dont le dernier stade aboutit aux réticulocytes, qui, après expulsion de leur noyau, se transforment en globules rouges matures.

Les hématies sont essentiellement des réservoirs d'hémoglobine, ne renfermant ni organites ni noyau. L'hémoglobine est la protéine conférant aux érythrocytes leur rôle fondamental dans les échanges gazeux. C'est une protéine constituée de 4 chaînes polypeptidiques (2α et 2β) contenant du fer et qui a pour fonction de capter l'oxygène et le dioxyde de carbone (Abadie J. (2016)).

d) Les plaquettes

(1) Caractéristiques générales

Les plaquettes ou thrombocytes sont des cellules sanguines anuclées produites par la moelle osseuse lors de la thrombopoïèse. Elles sont issues de la fragmentation d'un précurseur médullaire : le mégacaryocyte.

Au sein d'une plaquette deux zones peuvent être distinguées : une zone centrale, la granulomère ou chromomère, riche en organites (mitochondries,...) et en granulations, et une région périphérique appelée le hyalomère. Les plaquettes possèdent également des peroxysomes qui assurent la réduction du peroxyde d'hydrogène.

Leur membrane plasmique comporte des glycoprotéines, des glycosaminoglycanes ainsi que des composés osidiques qui vont être primordiaux lors du processus de coagulation : le récepteur Gp-Ib du facteur de Von Willebrand et des facteurs de coagulation.

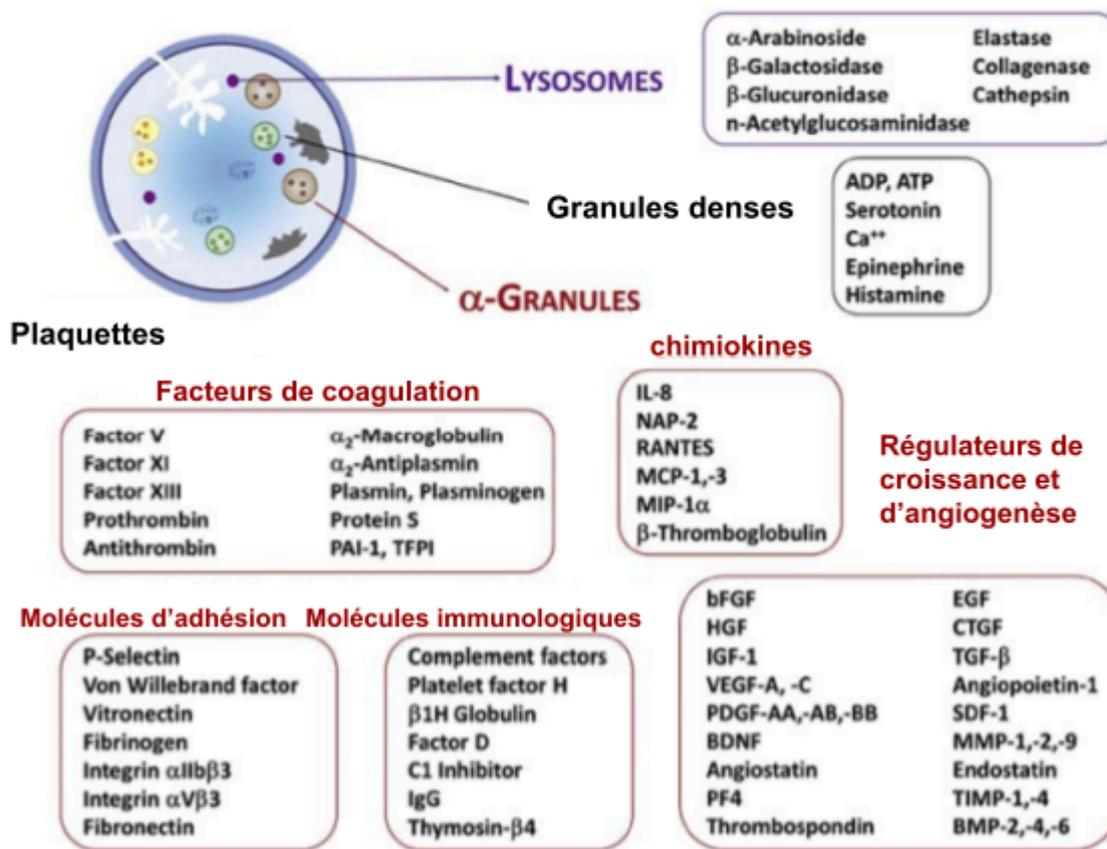


Figure 3 : Contenu plaquettaire (Burnouf et al., 2016)

Les plaquettes contiennent en leur sein différents types de granulations (Figure 3). Les granules alphas sont majoritaires, elles contiennent des protéines notamment des protéines d'adhésion, des cytokines, des facteurs de coagulation, des médiateurs et des facteurs de croissance en grande quantité (cf Tableau 1 et Tableau 2 afin de voir leur contenu détaillé). Toutes ces molécules vont avoir des rôles cruciaux dans divers processus biologiques comme celui de l'inflammation, la migration cellulaire, l'angiogenèse, la prolifération cellulaire et la formation de matrice extracellulaire.

On trouve également des granulations denses (granules δ) contenant des nucléotides comme l'ADP (promeut l'agrégation plaquettaire) et l'ATP, de la sérotonine (sa libération entraîne une vasoconstriction et augmente la perméabilité capillaire), de l'histamine (ayant des effets pro ou anti-inflammatoire selon le contexte) et du calcium. Le calcium est un cofacteur nécessaire pour l'agrégation plaquettaire et la formation de fibrine, il agit aussi en tant régulateur central de la

cicatrisation notamment en modulant la prolifération des kératinocytes et leur différenciation (Lansdown, 2002).

Les granules λ correspondent en fait aux lysosomes et renfermant de nombreuses enzymes telles que des hydrolases, des phosphatases ou encore des collagénases (Rendu and Brohard-Bohn, 2001).

Les plaquettes circulent sous forme inactive dans le système circulatoire. En cas de rupture de l'intégrité de l'endothélium, des molécules comme le collagène ou la thrombine déclenchent l'activation des plaquettes (Staffing, 2004), libérant ainsi activement le contenu des granules à travers la membrane plasmique et notamment leurs facteurs de croissance qui seront alors également activés par addition d'histones et d'autres chaînes carbonées. Une fois sécrétés, ces derniers iront se lier aux récepteurs transmembranaires des cellules cibles comme les cellules endothéliales, épidermiques, ostéoblastes ou encore fibroblastes. Cette liaison entraîne l'activation d'une protéine de signalisation intracellulaire induisant l'expression de gènes dirigeant plusieurs mécanismes tels que la formation de matrice, la prolifération cellulaire, la synthèse de collagène ou encore l'angiogenèse, tout cela contribuant ainsi à la régénération et à la réparation tissulaire (Dhurat and Sukesh, 2014).

Les plaquettes contiennent également des vésicules extracellulaires qui sécrètent différentes molécules, des protéines, des lipides et du micro ARN. On distingue les microvésicules et les exosomes (Puhm et al., 2021).

Les exosomes ont pour origine les endosomes plaquettaires et sont libérés après activation par la thrombine. Les microvésicules proviennent d'une vésiculation de la membrane plasmique après activation plaquettaire. Elles ont une taille comprise entre 100 nm et 1 μ m et contiennent des protéines membranaires plaquettaires (CD62P et GPIIb/IIIa).

Les vésicules extracellulaires plaquettaires peuvent avoir un rôle pro-inflammatoire en permettant le transfert du signal inflammatoire grâce à leur contenu en cytokines, de médiateurs lipidiques et alarmines. Elles peuvent cependant aussi avoir un effet de modulateur inflammatoire en fournissant la 12-lipoxygénase aux mastocytes augmentant ainsi la production de lipoxine A4 qui est un stimulateur de la résolution de l'inflammation. Elles peuvent également

polariser les macrophages vers un état anti-inflammatoire par épuisement des protéines du complément (C1q, facteur h du complément et C3d). De plus, elles régulent également l'immunité adaptative en induisant un signal anti-inflammatoire vers les cellules dendritiques et inhibent la différenciation des cellules T régulatrices en cellules pro-inflammatoires par le biais d'un mécanisme impliquant la P-sélectine.

L'intérêt des vésicules extracellulaires contenues dans les plaquettes dans le cadre de la médecine régénérative réside non seulement dans cet effet modulateur inflammatoire mais aussi dans leur action régulatrice du métabolisme de la matrice extracellulaire notamment cartilagineuse ce qui les rends prometteuses dans le cadre du traitement de l'arthrose (Otahal et al., 2020).

Facteur de croissance	Rôles
EGF (Epidermal growth factor)	Promeut la croissance des cellules épithéliales (kératinocytes, fibroblastes), l'angiogenèse et la cicatrisation.
FGF (Fibroblast Growth Factor)	Réparation tissulaire, croissance cellulaire, production de collagène, promeut la croissance et la différenciation des kératinocytes et des ostéoblastes. Action mitogène pour les cellules mésenchymateuses, les chondrocytes et les ostéoblastes. Stimule l'angiogenèse
PDGF (Platelet Derived Growth Factor)	Croissance cellulaire, angiogenèse, action mitogène sur les cellules mésenchymateuses et les ostéoblastes, stimule le chimiotactisme et la mitogenèse des fibroblastes, des cellules gliales des cellules lisses musculaires, régule la sécrétion de collagénase et la synthèse de collagène, stimule les macrophages et le chimiotactisme des neutrophiles
KGF (Keratinocyte Growth Factor)	Croissance et formation de nouveau kératinocytes régule la migration et la la prolifération épithéliale
VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)	Croissance et formation de nouvelles cellules endothéliales vasculaires, angiogenèse et augmente la perméabilité des vaisseaux, stimule la mitose des cellules endothéliales
TGF-beta (Transforming growth factor Beta)	Croissance des cellules endothéliales et épithéliales, promeut la cicatrisation, chimiotactisme des cellules inflammatoires
IGF1 (Insulin Like Growth Factor)	Stimule la formation de matrice osseuse et la réplication des ostéoblastes et de leurs précurseurs, chimiotactisme des fibroblastes et stimule la production de protéines
SDF-1alpha (Stromal cell derived factor 1alpha)	Chimiotactisme des cellules inflammatoires, des cellules stromales et des MSCs. Recrutement des CD34+, leur prolifération et leur différenciation en progéniteur endothéliaux stimulant l'angiogenèse recrutement des cellules souches mésenchymateuses et des leucocytes
CTGF (connective tissue growth factor)	Promeut l'angiogenèse, la réparation du cartilage, la fibrose et l'adhésion plaquettaire.
HGF (hepatic growth factor)	Régule la croissance et la mobilité des cellules épithéliales et endothéliales, supporte la réparation épithéliale et la néovascularisation lors de la réparation tissulaire

Tableau 1 : Rôles principaux des facteurs de croissances contenus dans les plaquettes (King et al., 2021)

Catégories	Molécules	Rôles
Cytokines	sCD62P, sCD40L (CD154), TGF- β /TGF- β 1, IL-1/IL-1 α /IL-1 β , IL-7, IL-8 (CXCL8), Gas-6, BMP2-6, CCL2, CCL3 (MIP1 α), CCL4, CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL17, CXCL1 (Gro α), CXCL4 (PF4), CXCL5 (ENA-78), CXCL7 (NAP-2/ β -TG), CXCL12 (SDF-1)	Rantes : régule les cellules T PF4 et NAP2 : recrutement des leucocytes, régulation de leur activation, propriétés microbiocide chimiotactisme, prolifération cellulaires, différenciation, angiogenèse, promeut la cicatrisation, régulation des interactions intercellulaires
Facteurs et protéines de coagulation	Fibrinogène, Facteur V-VIII-XI-XIII, multimerin, gas6, protéines S, kininogène de haut poids moléculaire, antithrombine, TFPI (inhibiteur de la voie du facteur tissulaire).	Concourent à l'angiogenèse, à la formation et à la régulation de la thrombine.
facteurs fibrinolytiques et protéines associées	plasminogène, PAI-I, u-PA, osteonectine, alpha2 antiplasmine, glycoprotéine riche en histidine, TAFI, alpha 2 globuline	Permettent la production de plasmine et le remodelage vasculaire
Facteur de croissance, angiogenèse	ADAM10, ADAMST13, Angiopoietin-1, facteur de croissance Angiopoietin-r, bFGF, CD15s, CTGF,EGF,PDGF,VEGF, VEGF-121-165-189-C, MMP-1-2-9, thrombospondin, TIMPs-1-4 (tissue inhibitors of metalloproteinases), métalloprotéase 4, FIX, protéase nexine-2, C1 inhibiteur, antitrypsine alpha1.	Timps : régule le métabolisme de la matrice extracellulaire Angiopoietin-1 : stimule l'angiogenèse, migration et prolifération endothéliale, recrutement de péricyte stabilisant l'angiogenèse protéases et anti-protéase impliqués dans l'angiogenèse, le modelage vasculaire, la régulation de la coagulation, la régulation du comportement cellulaire
Protéines d'adhésion	pro-peptide facteur de Von Willebrand, laminine 8, vitronectine, fibronectine, ostéonectine, thrombospondine-1, fibrinogène	Lors de l'hémostase certaines de ces protéines s'attache aux récepteurs plaquettaires et participe ainsi à la croissance du thrombus Fibrinogène : a aussi une action mitotique fibronectine, vitronectine. Ces deux dernières participent notamment à la cicatrisation. Elles vont permettre le contact cellulaire, la coagulation, composition de la matrice extracellulaire.
Récepteurs	Glycoprotéines : GPIIb-IX-V, GPIIbIIIa, GPVI	interactions cellules-cellules, la détection de molécules extracytoplasmiques et la transduction des signaux
Peptides antimicrobiens /antifongiques	Thrombocidin 1-2, Thymosin- β 4	Régulent la flore microbienne locale et éliminent les agents pathogènes
Autres	c3/c4 précurseur, C1-inhibiteur, PF-H, albumine, IgG, IgA, IgM, α 2-macroglobulin, P-sélectine, PECAM-	

Tableau 2 : Contenu des granules alpha plaquettaires (Anitua et al., 2018)

(2) Rôles des plaquettes

Les plaquettes jouent un rôle crucial au sein de l'organisme en accomplissant diverses fonctions, notamment celle de garantir la première étape de l'hémostase : lorsque le sous-endothélium entre en contact avec les composés sanguins, les plaquettes s'activent et vont adhérer au collagène de celui-ci grâce à l'intervention du facteur Von-Willebrand. Il se forme ainsi un agrégat de plaquettes, appelé thrombus, reliées par du fibrine, issu de la transformation du fibrinogène sous l'action de la thrombine.

Les plaquettes ont également un rôle de sécrétion de médiateurs de l'inflammation favorisant la réparation des tissus endommagés.

Elles ont aussi un rôle dans la réparation des vaisseaux sanguins et la néoformation de ces derniers (angiogenèse) grâce à leur facteur de croissance VEGF (Battinelli, 2019).

Dans un contexte inflammatoire, elle promeut la perméabilité vasculaire permettant le passage des leucocytes dans le site d'intérêt. Elles ont la capacité de réguler la plupart des fonctions effectrices des neutrophiles et des macrophages comme la production d'espèces réactives de l'oxygène (effet pro ou anti-ROS selon le contexte inflammatoire), la dégranulation des neutrophiles, la phagocytose et la formation de pièges extracellulaires des neutrophiles (NETs) (Gros et al., 2015).

Ainsi, comme nous le reverrons dans les prochaines parties, l'intérêt de développer des produits riches en plaquettes réside dans le fait que ces dernières sont des modulateurs importants de l'inflammation. En effet, après leur dégranulation les plaquettes initient les processus de réparation tissulaire en formant un caillot plaquettaire qui fournit une matrice provisoire pour la migration cellulaire lors de la cicatrisation. Les facteurs de croissance plaquettaires, tels que l'IGF-1, le PDGF et le TGF- β , jouent des rôles importants dans la stimulation de la prolifération, de la migration cellulaire et de la production de matrice extracellulaire. Par la suite, le VEGF et le HGF stimulent l'angiogenèse et le remodelage tissulaire. Les plaquettes libèrent progressivement ces facteurs, favorisant ainsi la cicatrisation et l'angiogenèse (Brandin, 2021).

e) Les globules blancs

Les globules blancs ou leucocytes sont les cellules du système immunitaire : elles ont pour fonction la défense de l'organisme contre les pathogènes et cellules anormales.

On distingue différentes familles au sein des leucocytes : les polynucléaires, les lymphocytes et les monocytes.

Les polynucléaires, ou granulocytes, des cellules myéloïdes impliquées dans les réactions immunitaires innées rapides et non spécifiques. Parmi ces polynucléaires on distingue les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles.

Après activation les granulocytes basophiles libèrent des molécules appelées cytokines permettant une chémoattraction et un recrutement d'autres leucocytes.

Les granulocytes neutrophiles sont des cellules capables de phagocyter des agents pathogènes, ils peuvent aussi libérer des agents antibactériens et des enzymes protéolytiques.

Les granulocytes éosinophiles sont également capables, bien que dans une moindre mesure, de phagocytose. Leur fonction principale est cependant dirigée contre les parasites, qu'ils ciblent en se fixant à leur surface et en libérant des enzymes cytotoxiques.

Les monocytes ont pour rôle l'élimination des agents pathogènes et des érythrocytes en fin de vie par phagocytose. Les monocytes sont libres dans le sang, ils infiltrent les tissus par diapédèse et subissent alors un processus de différenciation aboutissant à un macrophage. Ces macrophages sont capables par phagocytose de se débarrasser de pathogènes et débris cellulaires. Ils ont donc un rôle dans l'immunité innée mais également dans l'immunité adaptative en présentant des antigènes aux lymphocytes T.

Les lymphocytes sont les cellules immuno-compétentes responsables de l'immunité à médiation cellulaire et humorale. On en distingue 3 types : les lymphocytes T, les lymphocytes B et les lymphocytes NK.

Les lymphocytes B et T ont un rôle dans la réaction immunitaire spécifique se mettant en place après la réaction immunitaire innée. Au contraire, les lymphocytes NK (“natural killer”) agissent dans la réaction immunitaire innée en permettant de réguler et d'empêcher la dissémination des cellules infectées ou cancéreuses en les détruisant par libération d'enzymes.

Les lymphocytes B sont le support de l'immunité humorale. Ils deviennent matures et acquièrent leur immunocompétence dans la moelle osseuse. Grâce aux récepteurs présents à leur surface, ils sont capables de reconnaître des antigènes. Suite à cette reconnaissance, le lymphocyte B se différencie alors en plasmocyte et va sécréter des anticorps contre ces antigènes étrangers.

Les lymphocytes T sont quant à eux le support de l'immunité cellulaire. Ils se développent au niveau du thymus. On distingue les lymphocytes T CD4+, ou T helper, qui ont pour fonction d'activer les autres lymphocytes en sécrétant des cytokines, et les lymphocytes T CD8+ ayant une activité cytotoxique en éliminant les cellules étrangères ou les cellules infectées (Abadie J. (2016)).

II. Les produits dérivés du sang

A. Les différents produits dérivés du sang

1. Définition

La médecine régénérative se définit comme étant le domaine médical visant le remplacement ou la régénération de cellules, de tissus ou d'organes pour restaurer une fonction altérée. Deux types de produits sont aujourd'hui principalement utilisés en médecine régénérative : les produits dérivés du sang (PDS) et les cellules souches.

En raison de leur faible invasivité, leur disponibilité et leur prix, ce sont ces premiers qui sont majoritairement utilisés. Ces deux produits peuvent aussi être utilisés en synergie comme nous le verrons dans la partie III.

Comme leur nom le laisse supposer, les produits dérivés du sang sont des produits pharmaceutiques préparés à partir du sang. Selon leur méthode de préparation et la fraction de sang utilisée pour les obtenir, ils sont sources de facteurs de croissance, de cytokines, de protéines de structures,...

Ils ont donc un potentiel réparateur et régénératif ce qui les rend prometteurs dans l'ingénierie tissulaire et la médecine régénérative.

Selon la source du sang utilisée, ces produits peuvent être allogéniques (le receveur est de la même espèce que celle du donneur), autologues (le receveur est son propre donneur) ou encore hétérologues (le donneur et le receveur sont d'espèce différente).

La majorité des produits dérivés du sang utilisés en médecine vétérinaire sont autologues. Dans le cas de petits carnivores comme les chats ou dans le cas d'animaux anémiés, extraire la quantité nécessaire de sang pour la préparation des PDS peut ne pas être aisé, voire même s'avérer délétère pour l'animal. Ainsi, l'utilisation de produits hétérologues permettrait de passer outre ces limites.

Peu d'études ont été menées sur ce sujet, mais quelques essais cliniques concluants ont été rapportés. C'est le cas notamment pour le traitement d'une plaie

cutanée infectée d'un chat qui avait été traitée avec du PRP autologue provenant d'un chien (Gemignani et al., 2017) : le produit avait été non seulement efficace après une unique injection mais également sans effets secondaires systémiques ou locaux.

Plusieurs études expérimentales sur des lapins traités avec des produits dérivés du sang de chien corroborent l'efficacité et surtout l'innocuité de l'usage hétérologue de ces produits (Abegão et al., 2015; Elahi et al., 2012; Suzuki et al., 2013).

Il est aussi rapporté (Hartley, 2010) que le PRP hétérologue canin serait également utilisé avec des résultats prometteurs, bien que non étayé par des études scientifiques publiées, dans le traitement de la kératomalacie féline.

2. classification

À l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus clair et définitif sur la composition exacte des divers produits dérivés du sang, ce qui rend leur classification ambiguë. Ainsi de multiples types de classifications existent (Khan Sharun et al., 2021) : selon leur richesse présumée en fibrine, en leucocytes, leur contenance ou non en hématies, le type d'anticoagulant utilisé, la méthode de préparation...

De ce fait, dans cette thèse ces produits seront distingués et séparés de la façon apparaissant comme la plus simple possible (Figure 4). Cet inventaire tente d'être le plus exhaustif possible en prenant en compte les différents noms donnés aux mêmes produits et comment ils ont été obtenus.

Ainsi, parmi ces produits on distingue deux grandes catégories qui sont les produits dérivés du plasma et les produits dérivés du serum.

Les produits dérivés du plasma sont obtenus à partir de sang prélevé sur anticoagulant. Par soucis de simplification cette catégorie est nommée produits dérivés du plasma bien que ce soit souvent des produits dérivés de la couche plasmatique mais aussi du buffy coat. Etant donné que leur intérêt réside principalement dans leur contenu en plaquettes on peut les regrouper sous l'appellation de produit dérivés des plaquettes ou "Platelet Derived Products" (PDP). Du fait de la présence de plaquettes dans leur composition, ce sont des produits

contenant une grande concentration en molécules bioactives (facteurs de croissances, cytokines,...) favorisant la régénération et la réparation cellulaire. Par ailleurs, les traitements cellulaires délivrant des cellules souches dérivées de la moelle osseuse ou des tissus adipeux semblent bénéficier de la combinaison avec les PDP, affichant à la fois des résultats régénératifs et anti-inflammatoires améliorés. Selon leur concentration relative en plaquettes, on distingue parmi les PDP des produits pauvres en plaquettes, appelés "Platelet-Poor-Products", et des produits riches en plaquettes, les "Platelet Rich Products".

Les Platelet-Poor-Products peuvent être utilisés tels quels et sont alors appelés "Produits dérivés du plasma" ou Platelet Poor Plasma" (PPP). Ils peuvent également subir des procédés d'activation pour permettre d'obtenir d'autres types de produits comme de la "Fibrin Membrane" (FM), de la "Fibrin Glue" (FG) qui est utilisée en tant que colle chirurgicale. Un autre type de produit pauvre en plaquettes est l'"Autologous Protein Solution" (APS).

Parmi les "Platelet Rich Products" on trouve le Platelet Concentrate (PC) plus communément appelé Platelet Rich Plasma (PRP) ou encore autologous conditioned plasma (ACP) qui est un concentré plaquettaire liquide avant activation. Après son activation du Platelet Gel (PG) ou encore du Platelet lysate (PL).

Le Plasma riche en facteurs de croissance (PRGF) peut être considéré comme un autre type de PRP obtenu à partir d'un protocole de préparation breveté et standardisé (ENDORET® du "bti biotechnology institute" une compagnie multinationale spécialisée dans le domaine du biomédicale).

Les produits dérivés du sérum sont obtenus à partir de sang prélevé sur tube ne contenant pas d'anticoagulant. Ils ne contiennent pas de cellules ni de facteurs de coagulation et sont enrichis en cytokines et en facteurs de croissance (Wehling et al., 2017). Parmi ces produits on distingue : la fibrine riche en plaquettes ou "Platelet Rich Fibrin" (PRF) et l'"Autologous Conditioned Serum" (ACS).

Le PRF sous sa forme injectable est nommé I-PRF. A partir du PRF on peut obtenir de l'Hyperacute Serum (hypACT ou HAS) aussi appelé Serum From PRF" (SPRF).

L'Autologous Conditioned Serum (ACS) ou simplement Autologous Serum (AS) qui est produit dont l'intérêt réside dans sa concentration importante en

protéine anti-inflammatoire antagoniste du récepteur de l'IL-1(IL-1Ra) expliquant que ce produit soit également appelé, notamment dans le milieu équin, IRAP.

Par ailleurs, il peut être intéressant de noter qu'il existe une sous classification de certains produits en fonction de leur richesse relative en leukocytes et en fibrine. Cette classification de "Dohan Ehrenfest" est d'ailleurs la plus utilisée actuellement (Khan Sharun et al., 2021) car elle intéresse les produits dérivés les plus couramment utilisés, qui sont le PRP et le PRF, et prend en compte l'aspect pratique de ces derniers. Ainsi selon cette classification on peut distinguer le "Pure Platelet-Rich Plasma" (P-PRP), qui est un PRP ne contenant pas de leukocytes, du "Leukocyte-and Platelet-Rich Plasma" (L-PRP) contenant quant à lui des leukocytes. De même on peut faire cette différenciation dans le cas du PRF avec le "Pure Platelet-Rich Fibrin" (P-PRF) et le "Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin" (L-PRF).

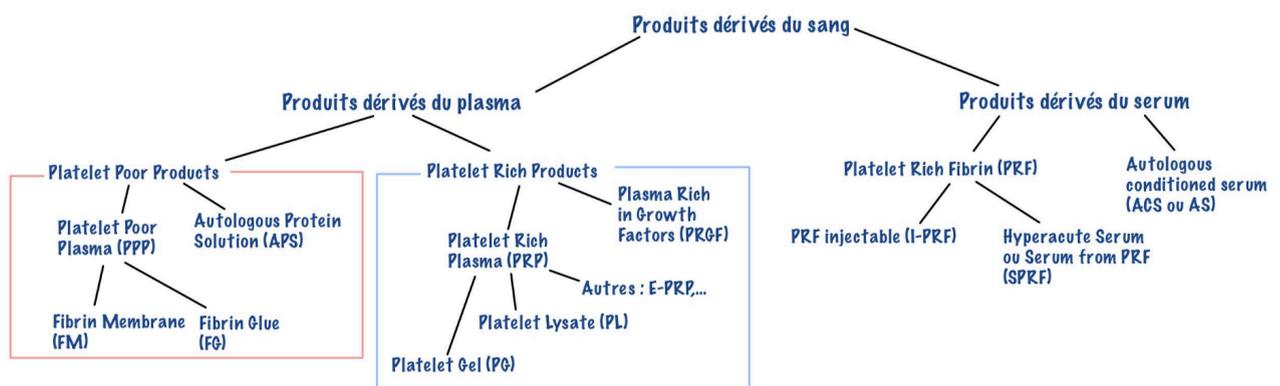


Figure 4 : Schéma de la classification des produits dérivés du sang utilisée dans cette thèse

3. Sécurité d'utilisation

Dans l'ensemble, peu d'effets secondaires sont directement associés à l'utilisation des produits dérivés du sang dans la plupart des études. Les risques sont principalement liés au mode d'administration, par exemple lors d'injections il est naturellement essentiel de veiller à l'asepsie de la zone pour éviter toute contamination du site d'injection, ce qui pourrait se traduire par une infection.

On peut toutefois noter que des cas de douleurs et de congestions ont été rapportés notamment lors de l'utilisation de PRP centrifugé deux fois par rapport au PRGF centrifugé une fois (Anitua et al., 2014).

4. Comparaison relative des différents produits dérivés du sang

Comme expliqué dans la partie précédente, les produits dérivés du sang demeurent assez peu caractérisés en ce qui concerne leur composition. Cependant dans cette partie sera passé en revue la littérature afin d'identifier les points permettant une meilleure distinction entre ces produits. Un tableau récapitulatif de la composition relative et des caractéristiques comparées de ces différents produits est disponible en annexe (Cf Annexe 2). Il convient de garder à l'esprit que cette comparaison est surtout indicative et vise à mieux comprendre les différents produits dérivés du sang, en se basant sur leurs définitions et les attentes associées. Cependant, elle peut ne pas refléter totalement la réalité. En effet, à ce jour, aucune étude n'a comparé exhaustivement les compositions relatives de tous ces produits, que ce soit au niveau cellulaire ou moléculaire. De plus, en raison des variations dans les protocoles de préparation, il est certain qu'un même produit peut présenter des compositions différentes d'une préparation à l'autre.

Pour illustrer ce propos, dans une étude (Wróbel-Dudzińska et al., 2023), des différences significatives ont été observées dans la concentration de plusieurs facteurs de croissance et cytokines entre le PRP et le sérum autologue (AS). Le

PRP a montré des concentrations plus élevées de FGF, EGF, fibronectine, VEGF, PDGF AB, NGF, PDGF, et substance P par rapport à l'AS. En revanche, le niveau de TGF- β était indubitablement plus élevé dans l'AS que dans le PRP. Aucune différence significative n'a été observée entre l'AS et le PRP en ce qui concerne la concentration d'IGF.

Pourtant, le sérum autologue (ACS) avait été conçu dans le but de concentrer des facteurs de croissance et des cytokines anti-inflammatoires. Cela souligne encore une fois le fait que, même si des conclusions fiables ne peuvent pas être tirées sur la base d'une seule étude, il existe un écart notable entre ce qui est théoriquement attendu et la réalité observée.

Tous les produits dérivés du sang présentent une combinaison unique de cytokines et de facteurs de croissance, avec des concentrations relatives variant selon le produit et sa méthode de préparation. Par exemple, l'APS et l'ACS ont des concentrations plus élevées que les autres produits en facteurs de croissance et cytokine. L'ACS ayant été développé pour théoriquement concentrer l'IL-1Ra, mais il y a des divergences quant à savoir si ce processus de concentration est sélectif uniquement pour cette molécule. Par ailleurs, la concentration en IL-1Ra est bien plus importante dans le L-PRP mais également dans l'APS par rapport au P-PRP. Cela s'explique par leur richesse en leucocytes qui sécrètent de façon plus importante l'IL-1Ra que les plaquettes (Cassano et al., 2018).

D'un point de vue cellulaire, les concentrations varient également, comme leurs noms l'indiquent : les produits riches en plaquettes contiennent davantage de plaquettes que les produits pauvres en plaquettes. Pour concentrer les leucocytes et/ou les plaquettes, il est nécessaire de modifier la force de centrifugation ou d'utiliser des processus de filtration.

Les produits activés ne contiennent plus de plaquettes car elles ont été activées, mais leur contenu est toujours présent dans le produit final. Ainsi, il ne suffit pas de simplement considérer la quantité de plaquettes pour connaître la quantité de cytokines et de facteurs de croissances présents dans le produit.

Certains produits sont acellulaires, comme l'hyperacute serum, tandis que d'autres sont plus riches en fibrine que les autres comme le PRF. Certains ne contiennent que du fibrinogène car ils n'ont pas encore été activés, comme le PRP et le PPP dans leur forme stricte. Néanmoins bien que le Platelet Lysate soit une

forme activée du PRP il contient encore du fibrinogène car son procédé d'obtention par cycle de gel et dégel ne change pas l'intégrité du fibrinogène.

Non seulement les compositions varient d'un produit à l'autre, mais également les formes galéniques possibles. Par exemple, le PRP, le PPP et le PRGF se présentent sous forme liquide, mais après activation, ils peuvent adopter différentes formes (Figure 5) : injectable, membrane, colle, gouttes ophtalmiques,...

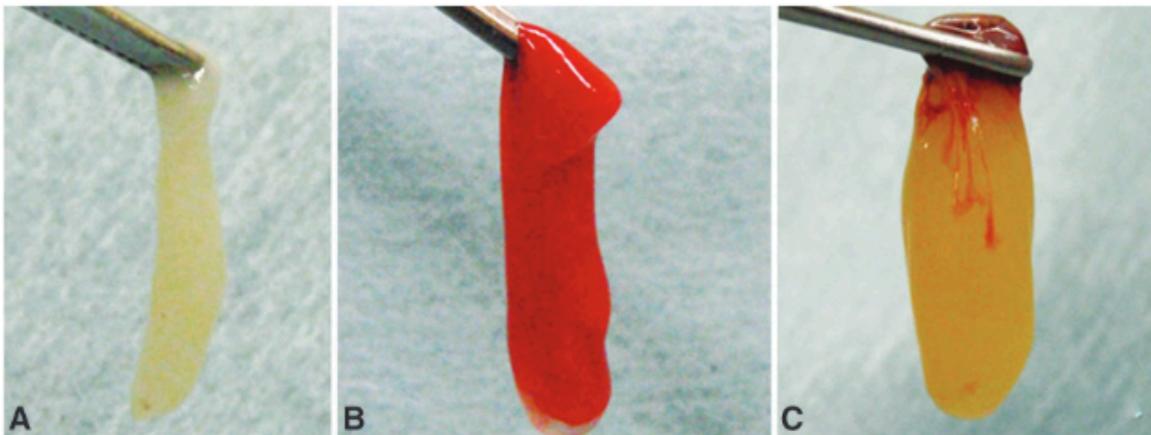


Figure 5 : Aspect des formes solides disponibles des produits dérivés du sang : Platelet-Poor-Plasma (PPP) (A), Platelet-Rich-Plasma (PRP) après activation avec du chlorure de calcium et de la thrombine = Platelet Concentrate (PC) (B), Platelet-Rich-Fibrin (PRF) après centrifugation (C) (Hatakeyama et al., 2014)

Il est important de noter que toutes les formes ne se valent pas d'un produit à l'autre. Par exemple, si on compare la forme solide du PRP, le Platelet Gel (PG), au PRF (Tableau 3), on constate que le premier est plus dense et moins malléable que le PRF. Par conséquent, il offre un support moindre pour les cytokines, les facteurs de croissance et la migration cellulaire.

	PG (forme activée du PRP)	PRF
Anticoagulant	Oui	Non
Activateur	Oui (chlorure de calcium et/ou thrombine)	Non
Fibrine	Polymérisation soudaine du réseau de fibrine selon la nature et la quantité d'activateur	Polymérisation lente et spontanée grâce à de la thrombine endogène lors du contact avec des surfaces en verre
Caractéristique du réseau	Organisation 3D rigide non favorable à enchevêtrement des cytokines, ni à la migration cellulaire	Réseau de fibrine fin et flexible permettant l'enchevêtrement des cytokines et support de la migration cellulaire
Caractéristique du gel	Grande résistance du gel, peut refermer des tissus biologiques	Élastique et flexible

Tableau 3 : Comparaison des formes "solides" (PG et PRF) de produits dérivés du sang (Prakash and Thakur, 2011)

B. Les produits dérivé du plasma

1. Le Platelet Rich Plasma

a) Définition et contenu en plaquettes

Le PRP est sans nul doute le produit dérivé du sang le plus utilisé et le plus connu, du moins de nom, par les professionnels de la santé. De nombreuses appellations sont données à ce produit dérivé du plasma ce qui augmente les confusions sur ce produit somme toute assez mal défini. Il est ainsi aussi nommé "Platelet Concentrate" (PC), ou encore "Autologous Conditioned Plasma" (ACP). Il est également considéré comme le "concentré plaquettaire de première génération" à l'instar du PRF, que nous aborderons dans une seconde partie, qui est de "seconde génération" car élaboré bien après.

Il est à noter qu'après activation le PRP forme un gel qui parfois est appelé "Platelet Gel" (PG) (Marx, 2001), selon les publications son nom ne change pas après activation ce qui augmente la difficulté pour savoir à quel produit on se réfère exactement.

Pour donner une définition simple du PRP, il s'agit d'un volume de plasma ayant une concentration en plaquettes supérieure à celle du sang. Il existe différents types de PRP. Ceux-ci sont classés selon concentration en plaquettes, la présence ou non de leucocytes et/ou l'activation des plaquettes. Cependant il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus concernant leur formulation exacte (Soares et al., 2021).

La concentration plaquettaire sanguine chez l'homme se situe entre 150,000 plaquettes/microL et 400,000 plaquettes/microL (Daly, 2011).

Ainsi, d'après plusieurs auteurs la concentration permettant une efficacité optimale du PRP serait de 1,000,000 plaquettes/mL et devrait donc être considérée comme définissant ce produit (Marx, 2001). Cependant cette affirmation ne semble s'appuyer sur aucune recherche particulière et à été communément admise, malgré l'ancienneté de cette étude, et reprise dans plusieurs travaux. En effet, peu d'études existent concernant quelle concentration serait optimale pour maximiser les effets du PRP et il existe une grande variabilité dans la concentration plaquettaire des PRP

utilisés et celle-ci varie en général entre 2.5 et 8.0 fois la concentration retrouvée dans le sang (Cole et al., 2010).

Ruggetti et son équipe (Ruggetti et al., 2008) ont étudié la relation entre la concentration de plaquettes dans le PRP et son impact sur l'activité fonctionnelle des cellules endothéliales. Ils ont ainsi trouvé que le pic de prolifération des cellules endothéliales était obtenu pour une concentration de 1.25×10^6 et l'angiogenèse à 1.5×10^6 plaquettes/mL. Ils en concluent qu'il faut donc au moins 1×10^6 /mL pour avoir de bon résultats. Ainsi cela expliquerait pourquoi certains auteurs ne constatent pas d'effet de leur PRP si il n'a pas une concentration suffisante. Cela reste cependant difficile à vérifier car peu d'études font des analyses de la composition du produit qu'ils utilisent et souvent lorsque ces analyses sont faites elles ne sont pas divulguées.

Du fait de sa composition riche en plaquettes, le PRP contient de nombreux facteurs de croissances qui vont favoriser la régénération tissulaire par différents mécanismes (Masoudi et al., 2016).

Dans un premier temps en augmentant la prolifération cellulaire de n'importe quel type cellulaire : que ce soit des ostéoblastes, des chondrocytes, des cellules du ligament parodontal, des cellules tendineuses, des pré adipocytes, des cellules endothéliales et même des cellules multipotentes comme les cellules souches mésenchymateuses et les cellules souches d'origine adipeuse.

Dans un second temps, il favorise la différenciation cellulaire : le PRP a montré une affinité particulière pour stimuler la différenciation des cellules souches en types de cellules squelettiques telles que le cartilage, les os, les vaisseaux sanguins et les tendons.

Dans un troisième temps il module l'inflammation : une partie du processus de cicatrisation des plaies et la première étape de la réparation des tissus impliquent que les plaquettes libèrent leurs facteurs de croissance et leurs cytokines pour recruter des globules blancs comme prochaine étape de la cicatrisation des tissus.

D'autres propriétés du PRP sont intéressantes comme son action favorable sur l'angiogenèse, le chimiotactisme et la migration cellulaire notamment primordial lors de processus de ré-épithélisation des plaies.

La concentration en ces différents facteurs de croissance est logiquement supérieure dans le PRP par rapport au sang total. Cependant, le manque d'études approfondies sur ce sujet ne permet pas de conclure de manière précise sur les concentrations exactes. Par exemple, dans une étude conduite par Simion et son équipe (Simion et al., 2018), quelques concentrations possibles ont été rapportées (cf Tableau 4).

Facteur de croissance	(Eppley et al., 2004)		(Alsousou et al., 2013)
	Sang total (ng/mL)	PRP (ng/mL)	PRP (ng/mL)
TGF-beta1	35±8	120±42	169±84.5
PDGF-AB	-	-	117.5±63.4
PDGF-BB	3.3±0.9	17±8	9.9±7.5
IGF	-	-	84.2±23.6
VEGF(pg/mL)	155±110	955±1030	-
EGF (pg/mL)	129±61	470±317	-

Tableau 4 : Comparaison de la concentration en différents facteurs de croissance dans le PRP et le sang total selon deux études (Simion et al., 2018)

b) Contenu en leucocytes et en fibrine

Néanmoins il faut garder en tête que le PRP ne contient pas uniquement des plaquettes. En effet, selon sa méthode d'obtention le PRP peut contenir également des leucocytes en plus ou moins grande concentration (L-PRP vs P-PRP), selon sa forme activé ou non, des matrices de fibrine, des protéines plasmatiques solubles et dans une moindre mesure des cellules souches.

Ces dernières sont principalement des cellules souches mésenchymateuses, qui ont le potentiel de se différencier en divers types de cellules tissulaires et de contribuer à la régénération tissulaire. Cependant, leur concentration est beaucoup plus faible que dans d'autres sources de cellules souches, comme la moelle osseuse ou le tissu adipeux, on peut donc considérer leur présence comme anecdotique dans les produits dérivés du sang sauf si un procédé de concentration particulier à été mis en place.

C'est pourquoi d'autres biomatériaux sont utilisés lorsque une concentration importante en cellules souches est souhaitée. Par exemple, on utilise des concentrés de moelle osseuse autologues (BMAC) obtenus à partir d'un prélèvement de moelle osseuse du patient. Ces BMAC sont riches en cellules souches multipotentes (MSC), ainsi qu'en cytokines et facteurs de croissance (Kim et al., 2020). Leur utilisation revêt donc un intérêt particulier en médecine régénérative, notamment dans le cadre de la régénération osseuse et cartilagineuse.

Comme évoqué dans la partie précédente, il existe deux grands groupes de PRP selon la fraction prélevée du buffy-coat : le L-PRP et le P-PRP.

Le L-PRP (PRP riche en leucocytes) est obtenu en récupérant une partie de la PPP, toute la BC et une partie de la RBC (King et al., 2021).

Le P-PRP (PRP purs ou pauvres en leucocytes), quant à lui, est obtenu en récupérant une partie de la PPP et une partie de la BC.

Ainsi le L-PRP contient beaucoup de leucocytes mais aussi beaucoup de plaquettes à l'inverse des P-PRP qui contient peu de leucocytes et majoritairement des plaquettes. Les deux ont une densité pauvre en fibrine après activation.

Le PRP contient également du fibrinogène qui est converti en fibrine et va ainsi servir de support à l'adhésion cellulaire et contrôler l'acheminement des facteurs de croissance (Kawase et al., 2003).

c) Préparations

(1) La méthode de double centrifugation

(a) *Protocole et obtention de différents produits*

La préparation du PRP autologue n'est à ce jour pas standardisée. Il existe ainsi plus d'une trentaine de protocoles différents pour le préparer. Néanmoins la première étape consiste toujours à prélever, le plus souvent par la veine jugulaire, le sang du patient sur un anticoagulant, la plupart du temps avec un tube citraté (sodium citrate ou de l'ACD (acid citrate dextrose solution A)) ou sur de l'EDTA.

Il est à noter que selon le type d'anticoagulant utilisé la composition du produit final ne sera pas la même (Kardos et al., 2019). Cependant, que ce soit le citrate ou l'EDTA qui est utilisé, les deux affectent négativement la balance ionique du plasma du fait de leurs propriétés chélatrices.

Les études semblent assez contradictoires à ce sujet mais il semblerait que le nombre de plaquettes obtenus soit plus important lorsque l'EDTA est utilisé et l'agrégation plaquettaire serait plus inhibée également en utilisant cet anticoagulant plutôt que le citrate (Araki et al., 2012; do Amaral et al., 2016). De plus, dans le cas où une activation du produit final n'est pas souhaitée, l'EDTA est également à privilégier car celui-ci a une meilleure capacité à se complexer avec les cations divalents que le citrate (Kardos et al., 2019).

La méthode de préparation la plus utilisée est celle de la double centrifugation (Figure 6) qui permet, en adaptant la force d'accélération, de séparer les différents composants du sang en fonction de leur densité spécifique. C'est une méthode efficace pour obtenir une bonne concentration plaquettaire et donc une concentration satisfaisante en facteur de croissance comme le TGF- β 1 (Seidel et al., 2019).

Ainsi, la première centrifugation est une centrifugation à haute vitesse qui sépare le sang en trois couches : le PPP, le buffy coat et la fraction érythrocytaire. La couche supérieure de PPP et le buffy coat sont alors récupérés dans un autre tube pour subir une dernière centrifugation. Cette dernière centrifugation est souvent plus "douce" que la première et permet de concentrer les plaquettes au fond du culot. Celui-ci sera pipeté et remis en suspension dans un petit volume du plasma précédemment obtenu, on obtient ainsi le produit final : le PRP.

Il est à noter que selon si la totalité du buffy coat ou seulement sa partie supérieure est prélevée la concentration en érythrocyte du produit final ne sera pas la même. En effet, en prenant la totalité du buffy coat on risque plus facilement de récupérer dans la pipette des globules rouges appartenant à la couche érythrocytaire sous-jacente : on obtient ainsi du Leucocyte Rich PRP (L-PRP) car on récupère alors toutes les couches contenant des leucocytes. Et réciproquement, en ne prenant qu'une portion superficielle du buffy coat on obtient du Pure-PRP (P-PRP). Ainsi selon les propriétés du PRP obtenu que souhaite le manipulateur il adaptera en conséquence sa modalité de pipetage.

Cependant, il est fréquent que les auteurs ne détaillent pas entièrement leur protocole de préparation, négligeant de spécifier s'ils utilisent du L-PRP ou du P-PRP. Ils se contentent souvent de désigner leur produit sous le terme générique de "PRP". Cette pratique rend plus difficile la compréhension de la composition globale du produit qu'ils utilisent.

En conséquence, l'interprétation et la comparaison des résultats expérimentaux entre différentes études deviennent complexes en raison de la variation du type de "PRP" utilisé.

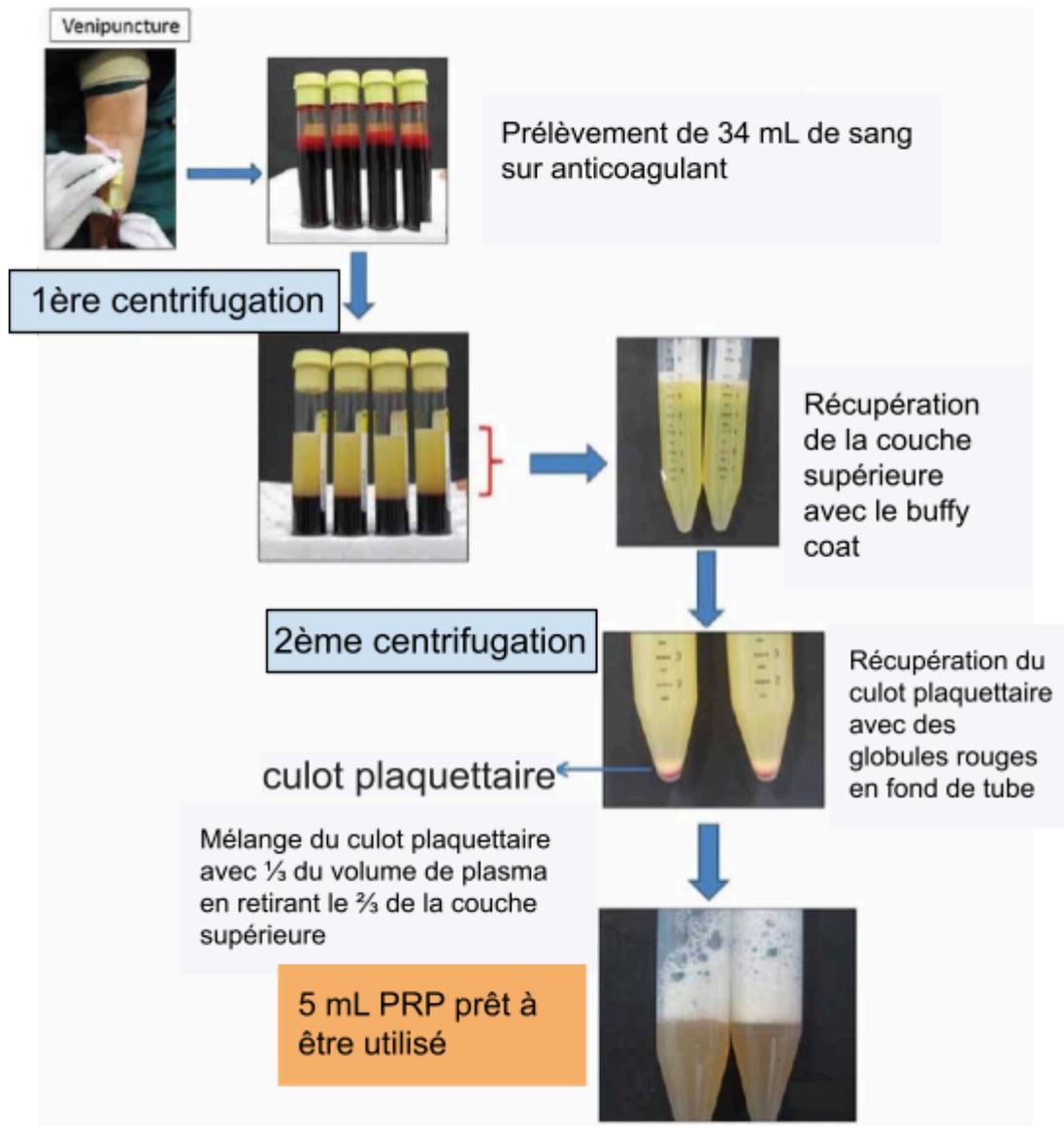


Figure 6 : Protocole de préparation du PRP selon la méthode de double centrifugation (Dhurat and Sukesh, 2014)

(b) Modalités de centrifugation

Les vitesses de centrifugation utilisées varient d'un protocole à un autre, mais le plus souvent la première centrifugation ("soft spin") utilisée est moins puissante que celle de la seconde ("hard spin") (cf tableau récapitulatif des études en annexe 1) c'est à dire que sa force de centrifugation est plus faible et/ou que son temps de centrifugation est moins long. Aucun consensus n'existant à l'heure actuelle l'inverse est également possible.

La première modalité part du principe que la première centrifugation doit être à basse vitesse pour garder un volume maximum de plaquettes et de leucocytes tout en évitant la perturbation du buffy coat et en minimisant le risque de rupture des hématies qui pourrait contaminer l'échantillon. La seconde centrifugation à haute vitesse est alors réalisée. Comme la couche érythrocytaire a été enlevée il n'y a plus la préoccupation de la contamination en hémoglobine, ainsi la force de centrifugation appliquée peut être plus forte et on pourra alors récupérer la majorité des plaquettes aisément au fond du tube.

Une étude a comparé l'influence des vitesses de centrifugation sur la composition produit final obtenu (Simona, 2017). Les protocoles employés sont récapitulés dans le Tableau 5.

Les auteurs observent que tous les protocoles, excepté le numéro 7, ont donné des résultats décevants : les plaquettes avaient un aspect altéré et des phénomènes d'agrégation et de fragmentation étaient présents. Ces résultats suggèrent que pour conserver l'intégrité des plaquettes des centrifugations moins puissantes seraient nécessaires. Idéalement il faudrait donc une première centrifugation plus forte que la seconde qui sera alors plus longue pour compenser la faible force de centrifugation, d'où la proposition du protocole 7 avec une première centrifugation de 1200 rpm pendant 10 minutes et la seconde à 700 rpm pendant 25 minutes. Cette méthode permet d'obtenir une concentration plaquettaire convenable (entre $590 \times 10^3/\mu\text{L}$ et $739 \times 10^3/\mu\text{L}$).

De plus, les auteurs ont également constaté que cette méthode permet également de limiter la présence de leucocytes et d'hématies qui étaient présents dans les autres protocoles.

Numéro test	Première centrifugation	Seconde centrifugation
1	1200 rpm pendant 10 min	1200 rpm pendant 15 min
2	1000 rpm pendant 10 min	1500 rpm pendant 10 min
3	1100 rpm pendant 6 min	1400 rpm pendant 7 min
4	2300 rpm pendant 15 min	3000 rpm pendant 10 min
5	2300 rpm pendant 10 min	1000 rpm pendant 12 min
6	1500 rpm pendant 5 min	3200 rpm pendant 15 min
7	1200 rpm pendant 10 min	700 rpm pendant 25 min

Tableau 5 : Test de 7 différents protocoles de préparation du PRP (Simona, 2017)

(2) Protocoles à centrifugation simple

Certains protocoles ne suivent au contraire qu'une seule centrifugation. Les avantages d'une telle procédure sont un faible coût, une rapidité de réalisation et souvent un volume de sang nécessaire moins important.

Tamimi et son équipe (Tamimi et al., 2007) ont montré que la double centrifugation permet d'obtenir des concentrations plaquettaires plus importantes que lors d'une simple centrifugation sans pour autant concentrer les leucocytes. Cependant il note que cette double centrifugation n'est pas sans conséquence : elle induit une modification de l'ultrastructure des plaquettes qui serait potentiellement préjudiciable sur la qualité du PRP.

De plus, une centrifugation unique entraîne une plus grande concentration leucocytaire dans le produit final que lors d'une double centrifugation (Harrison et al., 2021). Ainsi les protocoles à une seule centrifugation pourraient être intéressants lorsque l'on souhaite obtenir du L-PRP.

Cette unique centrifugation peut être réalisée à faible ou forte force. Dans le premier cas, cela permet d'obtenir une couche de plasma homogène avec de nombreuses plaquettes, cependant la délimitation de la couche du plasma n'est pas

claire et il est difficile de savoir exactement quelle portion de plasma retirer sans prendre le risque de retirer trop de plaquettes.

Dans le cas d'une centrifugation plus forte un phénomène de sur-sédimentation et un mélange des couches rendant également la récupération optimale des plaquettes peu aisée.

(3) Les kits commerciaux

De nombreux kits commerciaux existent permettant de préparer directement en clinique son propre PRP de façon simple et rapide. De façon non exhaustive les kits suivants sont disponibles sur le marché à l'heure actuelle : MediVet, VetStem, Osteokine (Dechra), Arthrex ACP, V-Per (Pall life sciences), PRPKits.com, DePRP USA, RegenKit-BCT (RegenLab), E-Pet (V-Care), V-PET(Nupsala).

La plupart de ces kits repose sur l'utilisation d'une double seringue qui va permettre en plusieurs étapes de séparer le sang en PRP. A titre d'exemple le kit de prélèvement "ACP" d'Arthrex qui est utilisé dans de nombreuses études et au service de chirurgie de l'école vétérinaire Oniris (Figure 7).

La double seringue est composée d'une première seringue de 15 mL, pour effectuer le prélèvement sanguin initial, et une seconde seringue de 6 mL pour prélever la portion plasmatique présente dans la première seringue après centrifugation.

La double seringue est dotée d'un bouchon permettant une fermeture hermétique avant centrifugation.

Comme dans le protocole classique, la prise de sang est effectuée préférentiellement à la veine jugulaire externe, afin d'avoir un débit suffisant, préalablement à une tonte et un nettoyage de la zone avec de la chloriseptine savon puis une désinfection avec de de la chloriseptine solution.

Le prélèvement peut se faire à l'aide d'un microperfuseur épicroanien 23G monté sur la double seringue APC ou directement à l'aide d'une aiguille de 23G.

Le prélèvement de 15mL se fait sur anticoagulant de type EDTA.

Le sang prélevé est directement centrifugé à 1500 tours/ min pendant 4 minutes puis subit 2 minutes de ralentissement avant l'arrêt de la centrifugeuse.

On obtient alors trois phases : la phase érythrocytaire ("RBC"), le buffy coat et le plasma pauvre en plaquette (PPP).

Le plasma est ensuite récupéré à l'aide de la seconde seringue : si on veut préparer du P-PRP on récupère alors la PPP et la partie superficielle du buffy coat pour ne récupérer que peu de leucocytes. Si on veut en revanche obtenir du L-PRP il faut alors conserver la PPP, l'ensemble du buffy coat et une fine couche érythrocytaire. On obtient en général autour de 2 - 3 mL de plasma qui est directement prêt à l'emploi.

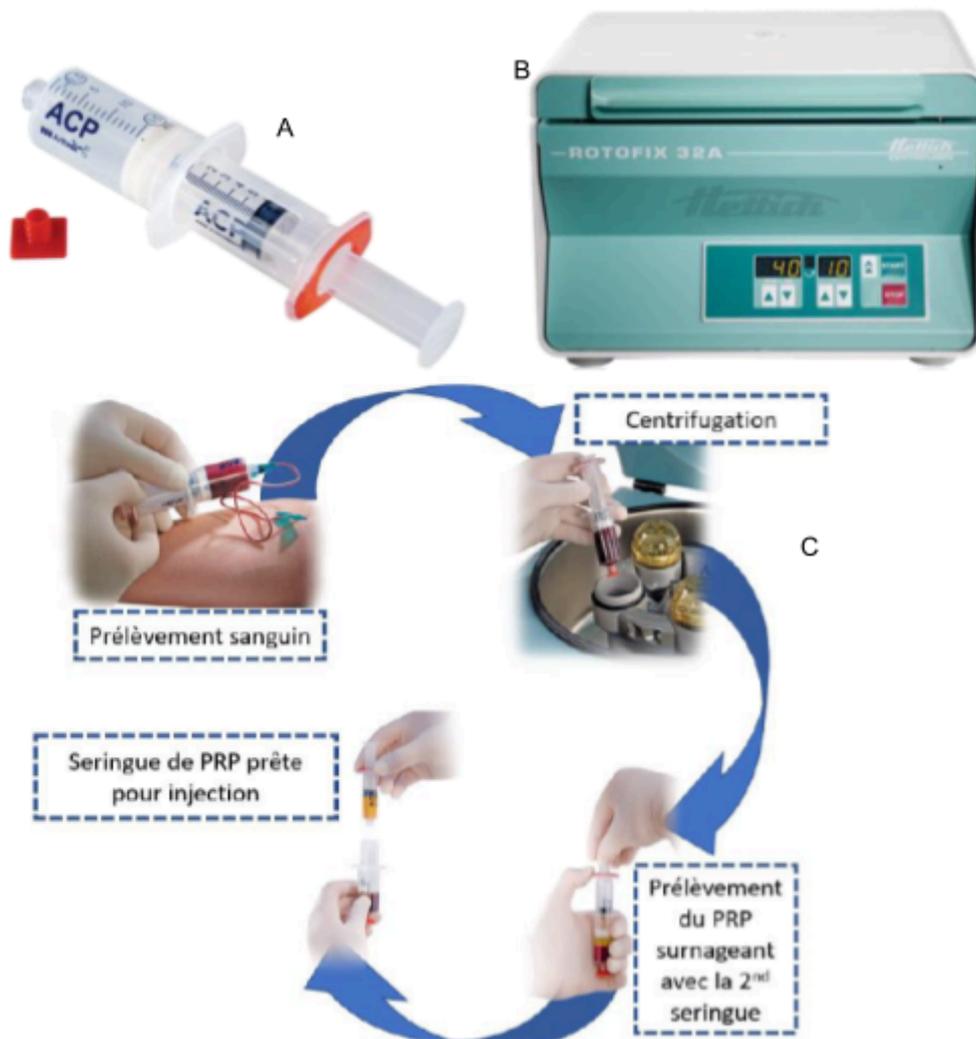


Figure 7 : Kit de préparation du PRP d'Arthrex (A) double seringue, (B) centrifugeuse ROTOFIX 32A ND (Méri dienvet n.d.), (C) étapes de préparation du PRP

d) Maximisation de leur bénéfices

(1) Inclusion ou non de leucocytes

Comme évoqué dans les parties précédentes il existe deux grandes catégories de PRP : des PRP riches en leucocytes, dits “L-PRP” et des PRP pauvres en leucocytes, dits “P-PRP”. Ainsi, certains auteurs considèrent qu’il est préférable que le produit obtenu ne contiennent pas de leucocytes. Tandis que d’autres considèrent au contraire que leur présence ne représente pas un problème (King et al., 2021), voire que cela pourrait être bénéfique dans certaines indications, comme par exemple celles nécessitant une relance de l’inflammation.

Plusieurs études in vitro suggèrent quant à elles que le L-PRP pourrait contenir des cytokines pro-inflammatoires, lui conférant donc théoriquement des effets délétères (Anitua et al., 2015b; Sundman et al., 2011). Entre autres, la concentration leucocytaire est négativement corrélée à l’expression génique de la matrice et positivement avec l’expression génique catabolique dans les tendons et ligaments (McCarrel and Fortier, 2009).

De plus, il a été montré in vitro que des cytokines pro-inflammatoires étaient libérées massivement en contexte inflammatoire lorsque des leucocytes sont inclus dans le PRP et mis en contact avec des fibroblastes ou ostéoblastes ceux-ci subissent une activation plus importante de la voie NFκB aboutissant à une moindre prolifération cellulaire (Bendinelli et al., 2010a). Ainsi une étude (Braun et al., 2014) conclut que dans le cas de l’arthrose il faudrait privilégier le P-PRP au L-PRP, ce dernier provoquant une augmentation de la mort cellulaire et une production importante de facteurs pro-inflammatoires.

Cependant ces effets délétères ne semblent pas constatés en pratique (Kon et al., 2011; van Drumpt et al., 2016).

D’autres auteurs préfèrent utiliser par précaution du P-PRP. Cependant en enlevant les neutrophiles et les monocytes cela réduit la concentration en cytokines anti-inflammatoires comme l’interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) car celle-ci, bien que contenue dans les plaquettes, provient principalement des monocytes et des polynucléaires neutrophiles. Ainsi la concentration, en IL-1ra est bien plus importante dans le L-PRP mais également dans l’APS, qui est un autre type de

produit dérivé du sang riche en leucocytes (Cassano et al., 2018). Cette concentration moindre en IL-1ra rendrait donc théoriquement moins efficace la réparation cellulaire.

Ainsi dans un essai équin, le L-PRP a significativement réduit la boiterie et l'effusion articulaire (Carmona et al., 2007). Chez l'homme, le traitement par L-PRP était sûr et a entraîné une amélioration clinique plus importante des symptômes de l'arthrose que l'acide hyaluronique (Kon et al., 2011).

Par conséquent, à la lumière de tous ces résultats contradictoires, il est aujourd'hui difficile de déterminer si l'inclusion de leucocytes dans la composition du PRP est bénéfique ou, au contraire, à éviter.

(2) Exclusion des érythrocytes

Il est largement admis que le PRP devrait contenir le moins d'érythrocytes possible, car leur lyse entraîne la libération de radicaux libres, provoquant une inflammation et des dommages tissulaires (Kaux et al., 2011).

De plus, il convient de noter que le L-PRP, étant issu d'une fraction plus susceptible de contamination par des globules rouges que le P-PRP, présente une concentration érythrocytaire plus faible. Ainsi, cela donne une autre raison de privilégier le P-PRP plutôt que le L-PRP.

(3) Critères de qualité

Une publication (Soares et al., 2021) regroupe les critères qui pourrait aider à maximiser l'efficacité du PRP obtenu. Ces critères sont regroupés en différentes sous catégories.

En ce qui concerne les critères intéressant le sang du donneur, naturellement comme pour une transfusion sanguine il est préférable de prendre un donneur en bonne santé, à jour de ses vaccinations, à jours de ses traitements antiparasitaires internes et externes et ayant un groupe sanguin typé.

Au niveau des critères du prélèvement la peau doit être bien désinfectée il est conseillé de prélever le sang en une seule fois avec une aiguille 19-21g.

Au niveau des conditions de stockage, le sang total doit être agité doucement a $22\pm 2^{\circ}\text{C}$. Une fois le PRP produit, on peut le stocker au réfrigérateur à 4°C pendant 3 à 5 jours avant son utilisation. On peut le conserver jusqu'à un an au congélateur.

Comme manière subjective d'apprécier la qualité du produit obtenu la couleur du plasma obtenu n'est pas une garantie de qualité : théoriquement plus il est riche en plaquettes plus il devrait tendre à être d'un jaune franc mais cela n'est pas toujours constaté en pratique du fait de différences interspecifiques et interindividuelles. En revanche, une couleur rosée indiquera une contamination par des cellules sanguines ou une hémolyse, que celle-ci soit de nature pathologique ou due à une mauvaise méthode de prélèvement.

e) Activation du PRP en ses dérivés

Le PRP peut être soit directement utilisé après son obtention tel quel, soit être activé pour donner un autre type de produit dérivé du sang. Nous reverrons plus en détails dans chacune de leur partie consacrée ces différents produits dérivés du PRP. Globalement, différentes substances peuvent être ajoutées au PRP comme une solution de chlorure de calcium (CaCl_2) ou encore de la thrombine bovine, pour obtenir du “platelet gel”. L’activation peut également se faire par perturbation des membranes cellulaires aboutissant à la lyse de celles-ci, permettant ainsi d’obtenir du “platelet lysate”.

Lors de l’activation du PRP il se produit une dégranulation des plaquettes qui vont ainsi libérer le contenu de leur granules, notamment leur facteurs de croissance. De plus, cette activation entraîne également le clivage du fibrinogène en fibrine sous l’action de la thrombine entraînant ainsi la formation de matrice gélifiée (Cavallo et al., 2016).

En l’absence d’activation avant son injection, l’activation se produit spontanément dans le tissu après contact avec du collagène, ce qui entraîne une sécrétion graduelle des facteurs de croissance par les plaquettes sur quelques heures, se poursuivant sur 2 à 3 jours. En revanche, dans le cas du PRP activé, cette sécrétion débute dans les 10 minutes suivant l’activation : il est estimé qu’au moins 95% des facteurs de croissance sont sécrétés en une heure (Marx, 2001). Ainsi, l’activation permet d’avoir des molécules directement disponibles sur le plan biologique, car elles sont déjà sécrétées dans le plasma et présentes dans le site d’application.

Dans la littérature (Alio et al., 2015; Arnalich et al., 2016) il est possible de trouver un autre type de PRP : le eye platelet-rich plasma (E-PRP) utilisé en ophtalmologie. Le E-PRP est obtenu après une unique centrifugation à 1400 rpm pendant 10 minutes (Wróbel-Dudzińska et al., 2023) et peut être utilisé directement sans activation en tant que collyre. La concentration plaquettaire du produit final alors obtenu est de 1,6-2,5 celle du sang total. Le E-PRP peut également être activé avec du CaCl_2 pour obtenir un gel plus ou moins dense utilisé en chirurgie

ophtalmique lors de reconstruction oculaire ou encore le traitement de perforation cornéenne. Ce gel aura alors une concentration plaquettaire 2-3 fois plus importante que le sang total (Arnalich et al., 2016).

D'après ses partisans (Arnalich et al., 2016) ce produit se distingue du PRP classique par une concentration en plaquettes différente, bien que cette différence précise de concentration ne soit pas spécifiée. Il semble cependant logique de considérer que cette concentration serait plus faible du fait de la centrifugation unique, mais l'intérêt d'avoir une concentration plus faible n'est pas clairement défini.

En adoptant un regard critique, on pourrait considérer que l'E-PRP n'est somme toute qu'un PRP avec un protocole de préparation à une seule centrifugation, ajoutant ainsi à la confusion en introduisant un terme supplémentaire pour désigner essentiellement la même chose. Aucune section particulière ne lui sera donc dédiée. De plus, toujours d'après ses partisans sous sa forme active, il se distingue également du PRGF car il n'y a pas besoin d'un kit particulier pour l'obtenir (Arnalich et al., 2016) ce qui semble être une distinction relativement peu rigoureuse.

Le E-PRP est donc exclusivement utilisé en ophtalmologie pour le traitement des ulcères, le traitement du syndrome des yeux secs, lors de la gestion postopératoire des complications du laser (LASIK) ou encore la reconstruction de la surface oculaire.

f) Intérêt et applications

(1) Intérêt

L'intérêt du PRP réside dans le fait que plusieurs formes de ce produit sont disponibles après son activation, comme nous le verrons dans les parties suivantes consacrées aux dérivés du PRP. Ainsi le PRP peut être obtenu sous forme injectable, sous forme liquide à appliquer en local ou sous forme de membrane. Cela à notamment un intérêt en ophtalmologie où il peut être utilisé sous forme de collyre, sous forme injectable dans la conjonctive, sous forme de caillot placé directement au contact de la surface oculaire, une tarsorrhaphie de la 3ème paupière pourra y être associé (K Sharun et al., 2021).

D'autres avantages, qu'ils partagent par ailleurs avec tous les autres produits dérivés du sang, sont leur potentiel en tant qu'alternative aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui présentent des contre-indications et des effets secondaires, notamment lorsqu'ils sont utilisés à long terme. De plus, ils ne nécessitent pas une prise quotidienne par voie orale, ni de contrôles sanguins réguliers, et ils offrent une sécurité excellente lorsque l'asepsie et l'hygiène de base sont respectées lors de leur application.

Enfin, il convient de souligner qu'un certain nombre d'études utilisant du PRP font en réalité usage de PRGF, qu'elles désignent sous le terme de PRP dans leur étude. La seule manière de s'en rendre compte est d'examiner la méthode de préparation : l'utilisation du kit Endoret indique qu'il s'agit de PRGF. Toutefois, les résultats obtenus avec du PRGF sont logiquement applicables au PRP, car le PRGF est une forme de PRP avec un protocole standardisé. Nous aborderons cette question plus en détail dans la section suivante, dédiée au PRGF.

(2) Applications en médecine humaine

Les PRP sont à l'heure actuelle les produits dérivés du sang les plus utilisés en médecine. Ainsi, ils sont employés en dentisterie, en neurochirurgie, chirurgie cardiothoracique, chirurgie maxillaire, orthopédique, et traumatologie, ophtalmologie ou encore en dermatologie. Un tableau (Tableau 6) récapitule de façon non exhaustive les usages du PRP que l'on peut retrouver en médecine humaine à ce jour.

En médecine humaine le PRP a montré un intérêt dans le traitement des déchirures musculaires grâce à des injections intralésionnelles associées à de la rééducation. Il permet ainsi un retour à l'exercice plus rapide, une diminution de la douleur et une amélioration de la boiterie (Bubnov et al., 2013; Grassi et al., 2018; Setayesh et al., 2018).

Le L-PRP est souvent utilisé pour les atteintes des tissus mous et tout ce qui touche aux atteintes musculo squelettiques comme les bursites, tendinopathies, laxité ligamentaire, ruptures tendineuses ou ligamentaire, luxation patellaire, sténose lombo sacrée mais aussi dans la gestion de l'arthrose ou d'ostéochondrite disséquante (King et al., 2021; K Sharun et al., 2021). Au contraire, le P-PRP est plus employé dans les atteintes osseuses et cartilagineuses (Collins et al., 2021).

En effet, la présence de leucocytes dans le L-PRP peut déclencher la voie NF- κ B en augmentant les cytokines pro-inflammatoires, ce qui entraîne des effets moins favorables in vitro et in vivo sur la régénération osseuse par rapport au P-PRP (Yin et al., 2016). Cela se traduit par une moindre migration, prolifération, et différenciation des HBMSCs (cellules souches mésenchymateuses de moelle osseuse humaine), ainsi que par des résultats histologiques moins satisfaisants pour le comblement de défauts osseux.

Domaine	Problématique	Forme galénique	But
Ophthalmologie	Défauts épithéliaux Ulcères cornéens Oeil sec	Application topique Chirurgie	Favorise la lubrification Empêche la fibrose Réduit les complications
Urologie	Dysfonction érectile La maladie de La Peyronie	Injection intra-caverneuse	Rétablissement des fonctions érectiles
ORL	Perforation tympanique	Local	Réparation de la membrane tympanique
Gynécologie	Incontinence urinaire Technologies de la reproduction	injection intra-ligamentaire injection endométriale injection intra-ovarienne	Survie cellulaire Améliorer la fonction ovarienne Augmenter l'épaisseur de l'endomètre
Chirurgie plastique	Reconstruction mammaire Chirurgie esthétique	Chirurgie Injection sous-cutanée	Augmenter la survie des greffes de tissus adipeux Réduire les complications Réduire le nombre d'intervention
Chirurgie orale et maxillofaciale	Arthrose temporo-mandibulaire Implantologie dentaire maladie parodontale	Injection intra-articulaire Chirurgie	Augmenter la qualité et la quantité d'os régénéré Augmenter la densité osseuse Prévenir les hémorragies Réduire la douleur postopératoire
Dermatologie	Pathologie capillaire Cicatrice hypertrophique Lichen scléreux Rajeunissement cutané Vitiligo Psoriasis	Injection intra-lésionnelles, intradermique, sous cutanée	Stimuler la croissance des follicules pileux Eviter la formation de cicatrices fibreuses Récupérer la sensibilité nerveuse
Orthopédie	Atteintes musculaires Atteintes articulaires Atteinte vertébrale Réparation et reconstruction ligamentaire Tendinopathies	Injection intra-articulaire Épidurale Locale (tendon, muscles) Sous arthroscopie Chirurgie	Accélérer la guérison Améliorer la qualité des tissus Limiter le risque de rechutes Permettre le retour au travail/ sport Réduire la douleur Améliorer la fonction locomotrice Limiter la progression de maladies dégénératives
Plaies cutanées	Brûlures Ulcères vasculaires Ulcère du pied diabétique Plaies cutanées	Topique Micro-injections intradermiques	Favoriser la guérison Éviter l'amputation Limiter le risque d'infection Améliorer la qualité de vie

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des usages actuels du PRP (Andia and Maffulli, 2018)

(3) Applications en médecine vétérinaire

En médecine vétérinaire, l'utilisation du PRP s'est largement répandue dans divers domaines, comme en témoigne une littérature abondante. En annexe (cf Annexe 1), une revue portant sur un certain nombre de ces études concernant les carnivores domestiques est disponible. Globalement, il est important de noter que la grande majorité de ces études présentent des limites similaires, telles qu'un nombre restreint de sujets, souvent des études de cas cliniques, une absence de groupe témoin,... De plus, il convient de garder à l'esprit que les protocoles d'obtention varient d'une étude à l'autre, ce qui rend les résultats parfois difficiles à interpréter et complique l'évaluation de l'efficacité du PRP dans des indications spécifiques.

En dermatologie, l'utilisation du PRP ou encore du PL pour le traitement des larges plaies cutanées chez le chien, par application locale, semble favoriser l'accélération de la guérison (Berni et al., 2021; Chung et al., 2015; Iacopetti et al., 2020; Zubin et al., 2015) (Figure 14). Toutefois, ces études se limitent toutes à des cas cliniques, ce qui rend difficile toute conclusion sans groupe témoin. Néanmoins, il est noté dans tous les cas une guérison complète et l'absence d'effets secondaires. Une étude rapporte également un succès notable dans l'utilisation d'un PRP provenant d'un chien différent pour traiter une plaie contaminée chez un chat, avec une guérison totale en 20 jours et aucune manifestation d'effets secondaires (Gemignani et al., 2017).

En dentisterie, l'utilisation du PRP pour le comblement alvéolaire est associée à des résultats similaires à ceux obtenus avec un simple caillot sanguin, ce qui limite son intérêt (Torabinejad et al., 2015).

En orthopédie, dans le traitement de l'arthrose chez le chien, le PRP semble entraîner une amélioration significative de la boiterie et de la douleur après 12 semaines post-injection (Fahie et al., 2013). De plus, une revue portant sur cinq cas (Catarino et al., 2020) conclut également à l'efficacité de ce traitement, notant une réduction nette de la boiterie chez quatre des chiens, dont deux ne présentaient plus de boiterie. De plus, trois patients n'ont plus ressenti de douleurs 90 jours après

l'injection de PRP

De nombreux essais ont été tentés dans le traitement des tendinopathies. Par exemple, dans une étude (Canapp et al., 2016) portant sur le traitement des déchirures partielles des ligaments croisés comme alternative à la chirurgie, du PRP a été associé soit au concentré de moelle osseuse autologue (BMAC), soit aux cellules progénitrices dérivées de tissu adipeux (ADPC). À la fin de l'étude, lors de l'arthroscopie, une amélioration des lésions a été observée, avec une néovascularisation et des fibres ligamentaires présentant un aspect normal, démontrant une bonne guérison. De plus, une bonne qualité de vie des chiens a été rapportée, évaluée à l'aide d'un questionnaire subjectif adressé aux propriétaires. Les auteurs ont conclu à des résultats prometteurs, tout en soulignant le besoin de mener davantage d'études pour parvenir à des conclusions plus solides. De plus, du fait du protocole employé il n'est pas possible de conclure sur l'effet du PRP employé seul comparé à ceux du BMAC et des ADPC.

Des essais ont été réalisés dans la gestion postopératoire des ruptures du ligament croisé crânial chez les chiens, notamment en utilisant trois injections intra-articulaires de PRP après une prothèse de fascia lata (Silva et al., 2013). Les résultats ont été contradictoires : le groupe traité par PRP a montré de meilleurs résultats cliniques en termes de locomotion par rapport au groupe témoin. Cependant, l'évaluation radiographique n'a pas permis de conclure de manière définitive, car des signes tels que le développement d'ostéophytes et la minéralisation étaient présents chez certains chiens des deux groupes.

Une étude menée par Murray et son équipe (Murray et al., 2006) a exploré l'utilisation d'un support collagène-PRP pour favoriser la réparation d'un défaut créé chirurgicalement au niveau central du ligament croisé crânial (LCA). Les résultats ont montré que le pourcentage de remplissage des défauts ligamentaires dans les LCA traités était significativement plus élevé à 3 et 6 semaines par rapport aux témoins non traités du côté opposé. De plus, sur le plan biomécanique, une augmentation de 40 % de la force de rupture (charge de compression nécessaire pour provoquer une rupture des ligaments croisés prélevés après euthanasie des chiens) a été observée dans les défauts du LCA traités à 6 semaines, ce qui était significativement supérieur à celle des défauts non traités. Ces résultats ont conduit

à la conclusion que ce support collagène-PRP favorise la guérison histologiquement et biomécaniquement du LCA.

Néanmoins, une étude (Sample et al., 2018) portant sur l'application unique de PRP-collagène sur des grassets présentant une rupture partielle du ligament croisé n'a pas montré cette même efficacité dans la prévention de la progression vers une rupture totale.

Dans le domaine de la régénération osseuse, une étude menée par Franklin et son équipe (Franklin et al., 2017) a révélé l'absence d'effet significatif du PG dans la promotion de l'union osseuse après TPLO.

Par ailleurs, dans une étude menée par Rai et son équipe (Rai et al., 2007), le PRP a été utilisé comme adjuvant dans le traitement de la perte de matériel osseux mandibulaire (défauts osseux créés chirurgicalement) en association avec un support tridimensionnel en polycaprolactone-20% phosphate tricalcique (PCL-TCP). Les résultats ont montré une plus grande fraction volumique osseuse dans le groupe traité par rapport au groupe témoin, notamment dans les premiers mois. De plus, une colonisation tissulaire plus importante a été observée dans le support traité au PRP. Ainsi, les chercheurs ont conclu que l'ajout de PRP peut améliorer la régénération osseuse lors du traitement de défauts osseux en tant qu'adjuvant au support PCL-TCP.

2. Platelet gel

a) Caractéristiques

Le gel plaquettaire, ou Platelet Gel (PG) est un dérivé du PRP obtenu par activation de ce dernier. Contrairement au PRP qui se présente sous forme solide, le gel plaquettaire adopte une consistance gélifiée, comme son nom l'indique. Cette forme solide est particulièrement intéressante pour servir de support temporaire aux cytokines et aux facteurs de croissance cellulaires. De plus, lorsque le PL est issu d'un L-PRP, les leucocytes peuvent également être piégés dans les mailles de fibrine.

Il est important de noter qu'un certain nombre d'études désignent le PL comme étant du PRP, car certains considèrent le PRP comme un produit étant déjà activé, donc étant de base sous forme de gel. Pour déterminer ce à quoi l'étude fait exactement référence, il faut vérifier si dans la publication le PRP est activé et/ou s'il est mentionné qu'il est sous forme de gel. Dans ces cas, il s'agit de PL.

b) Méthode de préparation

Comme évoqué dans les parties précédentes, le PG est obtenu par activation du PRP. En effet, en mélangeant du PRP avec de la thrombine et/ou du chlorure de calcium, cela provoque l'activation des plaquettes qui libèrent alors le contenu de leurs granules. Les granules alpha qui vont alors libérer leur contenu dont leurs facteurs de croissance. Il peut être intéressant de noter qu'il n'y aurait pas de différence dans l'efficacité des gels obtenus que ce soit en utilisant l'une ou l'autre de ces substances (Messora et al., 2008). Cependant, selon la méthode d'activation employée, le gel est de consistance plus ou moins solide voire liquide, ce qui permet à l'opérateur de choisir à sa préférence selon le type d'utilisation qu'il souhaite.

On peut également noter que de nombreux kits commerciaux existent et ce même en médecine vétérinaire (Kit PRP Density Platelet Gel de prpmed).

c) Intérêts et applications

Depuis sa création dans les années 90, le PG est utilisé dans divers domaines d'application comme l'orthopédie, les chirurgies des tissus mous mais aussi osseuses, dans les chirurgies orales et maxillofaciales, en chirurgie plastique, dans la guérison cutanée, en implantologie, le traitement d'ulcères,...(Lin, 2022)

Cependant la majorité des usages du PG en médecine humaine sont en dermatologie, en orthopédie et en chirurgie maxillo-faciale. Cependant, son usage s'étend de plus en plus vers les chirurgies cardiaques et esthétiques (Stammers et al., 2009).

L'intérêt du PG vient notamment du fait de sa forme gélifiée qui lui permet de combler des défauts par exemple osseux ou dentaires après une extraction. Cette forme lui permet également de stimuler et de servir de support à la migration cellulaire.

Cette forme est également intéressante pour être placée au contact de la surface oculaire, pouvant être associée à une tarsorrhaphie de la 3ème paupière, afin de traiter les ulcères ou défauts épithéliaux (K Sharun et al., 2021). Ainsi, le PG est actuellement utilisé en médecine humaine dans le traitement des ulcères cornéens.

Une revue de synthèse (Lin, 2022) répertorie une quinzaine d'études in vivo portant sur l'utilisation du PG dans la gestion des fractures et des non-unions osseuses en médecine humaine. Le PG étaient appliqué soit directement dans les défauts osseux lors de chirurgies, soit par voie percutanée. Néanmoins, peu de recherches existent afin de statuer sur la différence de résultats que l'on peut obtenir entre ces deux méthodes.

Globalement, les résultats étaient positifs et encourageants. Cependant, étant donné que la majorité des utilisations du PG étaient couplées à une greffe osseuse

(seules 2 des 15 études utilisaient uniquement du PG), il est difficile de conclure sur l'efficacité propre du PG. Les avantages de coupler le PG avec un greffon osseux résident dans le fait que cela permet d'améliorer la structure de celui-ci en le rendant plus ferme tout en pouvant le mouler pour combler entièrement les défauts osseux.

En plus de son effet favorable sur la croissance cellulaire qu'il a en commun avec le PRP, le PG aurait aussi des propriétés antibactériennes. En effet, il aurait des propriétés bactériostatiques contre *S. aureus* sensibles à la méthicilline avec un effet comparable à celui d'antibiotiques tels que la gentamicine et l'oxacilline. Il serait aussi bactériostatique contre *E. coli* et permettrait d'améliorer le traitement des retards de cicatrisation infectés et des pseudarthroses (Bielecki et al., 2007).

Cependant d'après la même étude ce gel exacerberait les infections dues à *Pseudomonas aeruginosa* en induisant sa croissance in vitro. Alors que plusieurs études ont confirmé l'effet bactériostatique du PG sur *S. aureus*, aucune n'a démontré d'effet sur la croissance de *P. aeruginosa*, en particulier aucun effet positif contrairement à cette première étude (Chen et al., 2013; Edelblute et al., 2015).

Cependant, il est important de noter que, comme pour la plupart des produits dérivés du sang, il existe peu d'essais randomisés prospectifs ayant comparé de manière rigoureuse le PG à d'autres techniques, à un témoin négatif ou encore à un placebo. Ainsi, cela rend difficile la détermination de sa réelle efficacité dans les différentes applications qui en sont faites (Stammers et al., 2009).

3. Platelet lysate

a) Caractéristiques

Le lysat plaquettaire, également connu sous le nom de Platelet Lysate (PL), est obtenu en perturbant les membranes plasmiques des plaquettes présentes dans le PRP. Cette perturbation permet de lyser les cellules, libérant ainsi les facteurs de croissance, les cytokines et les autres protéines qui étaient jusqu'alors piégés dans les granules plaquettaires.

Techniquement l'action du PL est plus rapide par rapport à celle du PRP. En effet, les facteurs de croissance, déjà libres dans le plasma du PL, agissent directement. En revanche, dans le PRP, ces facteurs se trouvent encore à l'intérieur des plaquettes et sont libérés de manière progressive, expliquant ainsi l'action graduelle dans le temps du PRP.

b) Méthode de préparation

Le platelet lysate est obtenu après un processus de plusieurs cycles de gel et de dégel du PRP ce qui permet de briser les membranes cellulaires et libérer ainsi les facteurs bioactifs contenus à l'intérieur des plaquettes. Ces cycles sont en général réalisés à des températures de gel de -30 à -80°C et de dégel à 37°C (Chou and Burnouf, 2017). Il a été démontré que ces cycles ne compromettent pas l'activité des molécules plaquettaires et n'affectent pas le fibrinogène ni les facteurs de coagulation (Desgouillons, 2021). Cependant il ne faut pas répéter les cycles de gel/dégel plus d'une ou deux fois pour éviter une détérioration de la qualité du produit (oliveira et al. 2015).

Une autre méthode de perturbation des membranes cellulaires se fait via un traitement par ultrasons (Bernardi et al., 2013). Cette méthode peut être utilisée seule ou en complément des cycles de gel/dégels.

Par ailleurs, le PL peut être conservé entre -20 et -80 degrés en attendant son utilisation.

c) Intérêts et applications

Le Platelet Lysate est aujourd'hui souvent utilisé comme supplément de milieu de culture cellulaire notamment pour la croissance de cellules souches mésenchymateuses (Desgouillons, 2021). Du fait de leur action positive sur la croissance cellulaire de nombreuses perspectives cliniques sont envisageables (Desgouillons, 2021) : dans la cicatrisation, la gestion de l'arthrose, la régénération osseuse, l'ophtalmologie, la réparation parodontale,...

Dans la gestion de l'arthrose des injections intra-articulaire chez des chevaux ont montré des résultats encourageants (Zamani et al., 2019).

En dermatologie humaine le PL semble prometteur dans le traitement de l'alopecie : avec un un taux de croissance des follicules pileux plus élevé dans les zones traitées (Zamani et al., 2019).

Des études ont révélé que les PL ont un potentiel prometteur en tant que support biocompatible et source de facteurs de croissance. Ils ont également démontré des propriétés bactériostatiques contre *S. aureus* résistant à la méthicilline, ainsi que des capacités anti-biofilms. Ces caractéristiques pourraient contribuer à prévenir les infections des plaies et les rejets de matériaux de greffe (Gilbertie et al., 2020).

Certaines entreprises, telles que Regenexx®, qui proposent des alternatives non chirurgicales pour les pathologies orthopédiques, soutiennent que le PL est très intéressant dans les applications neurologiques. Elles utilisent donc ce produit dans le traitement des compressions des nerfs spinaux ou des irritations dues aux protrusions discales, ainsi que dans le traitement du syndrome du canal carpien et des lésions des nerfs périphériques. Cependant, ces utilisations ne sont pas étayées par la littérature (à notre connaissance qu'une seule étude aux résultats prometteurs existe (Centeno et al., 2017) ni aucun résultat publié prouvant l'efficacité de ces traitements.

4. Plasma Rich in Growth Factors (PRGF)

a) Caractéristiques

Le plasma riche en facteurs de croissance ou “Plasma Rich in Growth Factors” (PRGF) est un produit dérivé du plasma riche en plaquettes, on peut donc le considérer comme un autre type de PRP. Le PRGF a été inventé et breveté par le Dr. Eduardo Anitua, directeur scientifique et fondateur de “Bti Technology Institute”. D’après son créateur le PRGF mime le mécanisme naturel de guérison cellulaire mais en accélérant ce processus et en évitant cependant la fibrose tissulaire.

Du fait de son brevet, le protocole de préparation du PRGF est standardisé et nécessite l’utilisation d’un matériel spécial qui lui est dédié. De ce fait, la composition du PRGF est normalement grossièrement identique d’une étude à une autre, contrairement au PRP.

Comme son nom l’indique c’est un produit qui se veut enrichi en facteurs de croissance. Il se caractérise par une préparation à partir d’un faible volume de sang, une concentration plaquettaire supérieure à 750,000 platelets/ μ L (concentration 2 à 3 fois supérieure à celle du sang périphérique), une concentration en leucocytes très faible voire nulle et une activation nécessairement réalisée avec une solution de CaCl_2 (Anitua et al., 2018).

Il convient de remarquer que dans la littérature le PRGF est souvent référé comme du “PRP” ce qui ajoute à la complexité pour déterminer exactement de quel produit il est question. Une façon de savoir qu’il s’agit d’un PRGF est de voir la mention “Endoret”, qui est le nom déposé de son protocole de préparation breveté, dans le protocole de préparation. Néanmoins, un certain nombre d’études ne précise pas le protocole de préparation.

On peut nuancer ce problème par le fait que somme toute il n’y a pas de grandes différences entre le PRGF et le PRP, si ce n’est que techniquement ce premier ne contient pas de leucocytes et que son protocole standardisé lui garantit une composition normalement plus uniforme que celle du PRP. De plus, les deux produits existent dans des formes exactement similaires : sous forme liquide, de gel, ou encore de caillot de fibrine. Le PRGF contient normalement plus de facteurs de

croissance qu'un PRP classique, cependant, il est à déplorer qu'aucune étude comparant directement leurs compositions n'ait été menée.

Étant donné le nombre important de publications existant au sujet du PRGF, il a été décidé de lui consacrer une partie dédiée bien que, une fois encore, l'on puisse le considérer comme un PRP.

b) Méthode de préparation

Le PRGF suit un protocole de préparation breveté (Endoret®) suivant une seule étape de centrifugation (Chicaud, 2019).

Le sang est prélevé dans des tubes BTI (tube de citrate sodique 3.8%) fourni dans le kit commercial. Cette centrifugeuse est dotée de paramètres préétablis permettant de maximiser la concentration plaquettaire et d'éliminer la présence de leucocytes. Malheureusement les détails précis de ces paramètres ne sont pas spécifiés et disponibles au grand public (Anitua et al., 2018). Cependant dans une étude (Freire et al., 2012) une centrifugation à 460-580 g pendant 8 minutes était utilisée. Celle-ci était donc moins puissante que celle utilisée lors de la préparation de PRP.

Suite à la centrifugation les 3 fractions habituelles sanguines sont obtenues. La couche supérieure plasmatique peut alors être séparée en deux sous fractions (Figure 8) : F1 et F2 (Chicaud, 2019). Ces deux couches font empiriquement 2 mL chacune ce qui permet de les délimiter lors du pipetage.

La couche F1 est la fraction supérieure et correspond à la portion plasmatique la plus faible en plaquettes, une concentration plaquettaire similaire à celle du sang périphérique. De ce fait, cette couche peut donc globalement être assimilable à du Platelet Poor Plasma (PPP). Ainsi si on active la portion F1, comme nous le verrons dans la partie consacrée aux "PPP", on obtient une membrane de fibrine (FM), un autre dérivé du sang.

La couche F2 juste en dessous de F1 et au-dessus du buffy coat, contient quant à elle une concentration plaquettaire 2 à 3 fois supérieure à celle du sang périphérique.

Selon l'usage que l'on souhaite du produit final obtenu on prélève alors soit la F1 soit la F2 ou encore les deux. Par exemple, si l'on souhaite préparer des gouttes

ophtalmiques, les deux couches peuvent être prélevées. Cependant, la plupart du temps la fraction F2 reste la plus intéressante car plus riche en plaquettes et donc en facteurs de croissance.

Il est à noter que le laboratoire propose aussi un outil, le “plasma transfer device” (PTD2), permettant théoriquement un pipetage plus aisé de ces différentes couches.

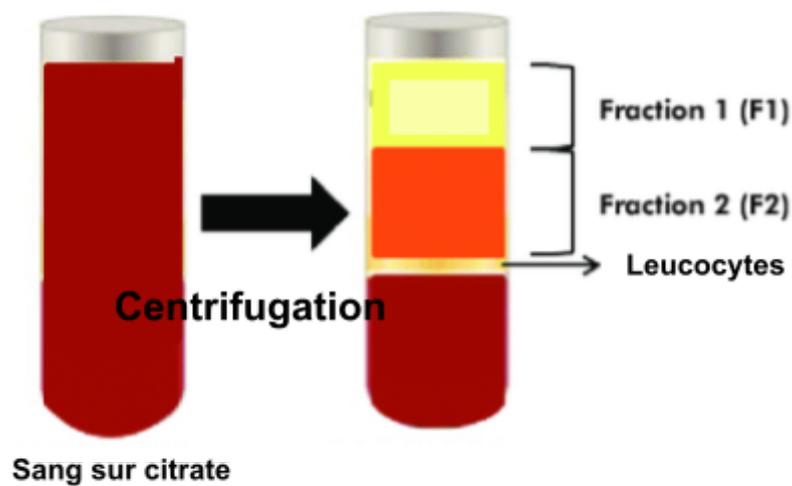


Figure 8 : Les différentes fractions (F1 et F2) du PRGF (Chicaud, 2019)

L'activation du PRGF utilise la thrombine endogène du patient plutôt que la thrombine bovine, en utilisant une solution de chlorure calcique comme activateur. Après 2 heures à 36°C, le caillot de fibrine (“PRGF-Endoret scaffold”) se forme et le surnageant (“PRGF-Endoret supernatant”) peut être collecté (Freire et al., 2012).

c) Intérêts et applications

L'un des intérêts majeurs du PRGF selon son créateur est sa versatilité du fait de pouvoir obtenir à partir de ce même produit quatre formulations différentes selon le degré d'activation et de coagulation du produit final obtenu (Figure 9). Cependant, en appliquant un point de vue critique face à cette déclaration on peut se rappeler que c'est également le cas du PRP qui se présente selon différentes formes selon qu'il soit activé ou non, comme nous l'avons vu précédemment.

Ainsi, les différentes formulations du PRGF peuvent avoir différents buts thérapeutiques (Anitua et al., 2018).

Le "PRGF-Endoret scaffold" est une matrice 3D de fibrine renfermant des facteurs de croissance, des protéines et des plaquettes qui vont permettre la prolifération cellulaire en favorisant la croissance et la migration cellulaire. Ce produit est notamment intéressant dans la fermeture de plaies et la gestion des ulcères cutanés dans une étude pilote (Anitua et al., 2018). On peut aussi le combiner à des cellules souches ou encore à des biomatériaux d'ingénierie tissulaire comme du collagène ou du bio-oss (Anitua et al., 2013).

Le "Liquid PRGF-Endoret" est quant à lui activé au moment même de son utilisation. Il est essentiellement utilisé dans le traitement de l'arthrose. Il peut être employé sous forme d'injections intra articulaire avec un effet supérieur à celui obtenu avec de l'acide hyaluronique (Anitua et al., 2014; Vaquerizo et al., 2013). Les créateurs de ces produits proposent également l'utilisation sous formes d'injections intra-osseuses. Ces dernières sont en fait des infiltration intra-osseuse de PRP dans l'os sous-chondral, agissant ainsi sur ce tissu et par conséquent sur la communication entre le cartilage et l'os. Les désavantages de cette technique sont sa simplicité d'exécution, une douleur accrue 48 heures après l'injection par rapport à une injection conventionnelle, ainsi que des complications potentiellement plus graves et difficiles à gérer en cas d'infection (Sánchez et al., 2016, 2014). Les recherches sur ce sujet sont limitées, étant principalement issues des créateurs du PRGF, limitant le recul à ce sujet.

De plus, cette forme de PRGF peut être utilisée dans certaines interventions chirurgicales telles que celles concernant les non-unions osseuses. Par exemple,

dans une étude menée par Sanchez (Sanchez et al., 2009), l'utilisation du PRGF a été examinée pour traiter 16 cas de non-unions non hypertrophiques d'os longs chez des chiens, comprenant 12 non-unions diaphysaires (4 humérus, 4 fémurs et 4 tibias) et 4 non-unions supracondyliennes. Ces non-unions ont été traitées chirurgicalement à l'aide soit d'une plaque condylienne, soit d'un clouage intramédullaire. Après la fixation chirurgicale, un mélange de PRGF avec une greffe osseuse allogénique a été appliqué, puis recouvert de membranes de fibrine autologue. Trois des non-unions, étant stables, ont été traitées uniquement par des injections percutanées répétées de PRGF. L'efficacité du traitement a été évaluée par des examens radiographiques et cliniques, prenant en compte la douleur, la locomotion et la récupération de l'intensité des mouvements. Toutes les non-unions traitées chirurgicalement ont guéri sans complication après une seule intervention, en moyenne au bout de 5 mois, même si du PRGF supplémentaire a dû être injecté chez 2 patients. Cependant, bien que les résultats de cette étude soient prometteurs, l'absence de groupe témoin rend difficile l'évaluation de l'efficacité propre du PRGF.

Le "PRGF-Endoret supernatant" contient des protéines plasmatiques et le contenu libéré des plaquettes. Il peut être utilisé en tant que gouttes oculaires pour la sécheresse oculaire et la gestion de défauts cornéens (López-Plandolit et al., 2010; Merayo-Llodes et al., 2016).

L'"autologous fibrin membrane" correspond au caillot de fibrine récupéré à la fin du processus de coagulation induit par l'ajout du CaCl_2 . Il peut être façonné avec des pinces afin d'obtenir une membrane élastique, dense et suturable. C'est un excellent outil pour sceller les alvéoles dentaires post-extraction et pour favoriser la complète épithélialisation des autres tissus mous (Anitua et al., 2018). Il est à noter que d'un point de vue pragmatique ce produit est équivalent au "Fibrin Membrane" (FM) que nous verront dans une partie suivante.

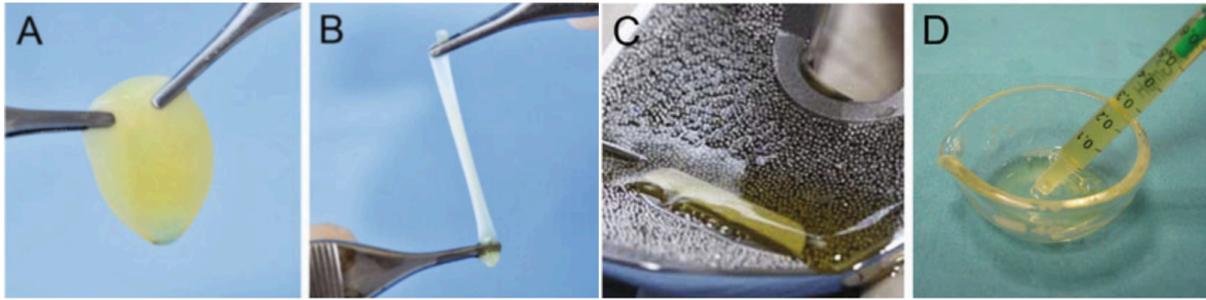


Figure 9 : Différentes formulations du PRGF(A) sous forme de support/caillot 3D, (B) membrane dense et élastique de fibrine, (C) sous forme liquide, activée lors de son utilisation, (D) surnageant pouvant être utilisé comme gouttes ophtalmiques ou comme supplément pour milieu de culture cellulaire (Anitua et al., 2018).

L'un des principaux points problématiques concernant l'utilisation et l'intérêt du PRGF réside dans le fait que la plupart des études disponibles sont en général des cas cliniques ou des études sans témoins, ne permettant pas une interprétation rigoureuse des résultats. De plus, il est à déplorer que la majorité des études soient menées par des personnes affiliées au laboratoire à l'origine du PRGF-Endoret. Cela soulève des questions de conflit d'intérêts et de partialité quant aux résultats obtenus. Il faudrait donc plus d'études indépendantes pour apprécier d'un regard critique l'intérêt et l'efficacité ou non du PRGF dans telle ou telle indication.

Un autre problème vient également du fait que la plupart des effets positifs du PRGF sont appuyés en citant des études qui ont en fait été réalisées avec du PRP et non du PRGF produit avec le protocole standardisé. Cela pose question sur la rigueur, voire l'éthique des recherches derrière ce produit.

5. Le Platelet-Poor-Plasma (PPP)

a) Caractéristiques

Parmi les Platelet Poor Product on distingue les “Platelet Poor Plasma” (PPP) duquel dérive d’autres produits dérivés du plasma.

Comme leur nom l’indique, les PPP sont des produits dérivés du plasma possédant une composition pauvre en plaquettes, en général moins de 10×10^3 plaquettes/ μL (Sultan, 2010). Ils possèdent néanmoins un niveau physiologique de fibrinogène.

Le PPP est souvent considéré comme un “déchet” produit lors de la préparation du PRP et utilisé en tant que traitement placebo. Peu d’études ont été menées sur le PPP, dont l’attrait principal réside dans son utilisation pour la production d’autres dérivés sanguins.

b) Méthode de préparation

Le PPP peut être isolé à partir de n’importe quel protocole d’obtention du PRP : après la première centrifugation on récupère la couche supérieure correspondant en effet à la portion plasmatique la moins riche en plaquettes. Il peut alors être ensuite utilisé comme tel ou être activé pour donner d’autres produits dérivés du plasma.

c) Produits dérivés du PPP

De la même façon que pour le PRP, le PPP peut être activé pour donner d’autres produits qui seront détaillés dans les parties suivantes. Ainsi en ajoutant de la thrombine et/ou d’une solution de calcium on peut induire la fibrinogénèse et ainsi former du “Fibrin membrane” ou membrane de fibrine (FM) (Soares et al., 2021b).

Bien que la FM et la Fibrin glue (FG) fassent toutes deux appel au fibrinogène et à la thrombine, la principale différence dans la préparation réside dans la forme et

le moment de leur application. La membrane de fibrine est préalablement formée en une structure solide avant son utilisation, tandis que la FG est mélangée juste avant l'application pour créer un adhésif liquide ou semi-liquide.

d) Intérêts et applications

Les PPP sont très peu utilisés tels quels, la majorité du temps ils sont activés afin d'obtenir les autres produits dérivés du sang vu dans la partie précédente à savoir la Fibrin Glue et la Fibrin Membrane, utilisés comme ciments de l'hémostase.

On peut toutefois noter que le PPP pourrait avoir un effet favorable sur la régénération musculaire. En effet, il a été démontré in vitro que le PPP possède des effets pro-myogéniques en entraînant une induction plus importante de la différenciation de ces cellules dans la voie myogénique et la formation de myotubes qu'avec du PRP (Miroshnychenko et al., 2017). Cependant aucune étude clinique n'a été menée pour montrer cette régénération du tissu musculaire squelettique in vivo.

Une étude a démontré que le PPP présente une efficacité comparable à celle du PRP en ce qui concerne la régénération osseuse lors de la pose d'implants dentaires, notamment en termes d'augmentation du volume osseux autour de l'implant et d'intégration structurelle (Huang et al., 2019).

6. Fibrin glue (FG)

a) Caractéristiques

La “Fibrin Glue” (FG) ou “Fibrin Sealant” (FS) est une colle biologique de fibrine dans laquelle les cellules peuvent migrer. Il mime les étapes finales de la coagulation en formant un caillot de fibrine à partir de fibrinogène mis en contact avec de la thrombine exogène. Ils sont utilisés pour l'hémostase locale, la fermeture des tissus et agents de fusion pour les substituts osseux (Prakash and Thakur, 2011).

b) Méthode de préparation

Des préparations commerciales sont disponibles et sont majoritairement utilisées même si des préparations autologues sont possibles (Prakash and Thakur, 2011).

Ainsi dans le cas de FS commerciaux, ces derniers se présentent sous forme de préparations à deux composants : un concentré de fibrinogène (provenant de plasma frais congelé obtenu à partir d'un pools de plasma provenant d'un grand nombre de donneurs ou dans le meilleur des cas de dons individuels, réduisant ainsi les risques d'infections transmises par transfusion), de fibronectine et de facteur XIII dissous dans une solution antifibrotique, souvent de l'aprotinine, et un concentré de thrombine (d'origine bovine ou humaine) dissous dans du chlorure de calcium dilué. En mélangeant les deux solutions la dernière étape de la coagulation se réalise et le fibrinogène sous l'action de la thrombine se transforme en caillot de fibrine avec le facteur XIII et la fibronectine stabilisant ce dernier. En effet, Le facteur XIII, activé par la thrombine en présence des ions Ca^{2+} , catalyse la liaison croisée entre les molécules de fibrine, entraînant la formation d'une matrice de fibrine insoluble et liée.

Le risque de contamination croisée associé aux préparations commerciales (Tisseel, Baxter Healthcare) a conduit au développement de scellants à base de fibrine autologues. Ainsi, dans le cas de ces FS non commerciaux, on utilise pour

obtenir le plasma (couche PPP obtenue après centrifugation sur anticoagulant), le propre sang du patient pour éviter le risque de transmission d'agents infectieux. La polymérisation est ensuite initiée à l'aide de thrombine bovine. Cependant, leur procédé de fabrication rend leurs résultats cliniques moins reproductibles et moins satisfaisants.

c) Intérêts et applications

Ils sont utilisés en médecine humaine principalement pour refermer de façon esthétique des plaies cutanées superficielles, des ulcères cornéens, pour réaliser une hémostase et lors de comblement gingivale. Ils sont aussi souvent utilisés en ophtalmologie, en orthopédie, dans les chirurgies cardiovasculaires et reconstructives. C'est en dentisterie qu'ils ont le plus d'indications : traitement des défauts intra-osseux, des récessions gingivales, augmentation de la crête alvéolaire, du plancher sinusien, la régénération osseuse impliquant des implants dentaires et le traitement des plaies d'extraction dentaires (Prakash and Thakur, 2011).

Leur usage reste au contraire encore très anecdotique en médecine vétérinaire. Seules quelques études de cas clinique sont rapportées. Ainsi par exemple, une étude sur la gestion d'un othématome chez un chien par injection de FS n'a pas donné lieu à des résultats satisfaisants (récidive de l'othématome), alors que cette méthode était couronnée de succès en médecine humaine (Blättler et al., 2007). En médecine équine du FS a été utilisé avec succès pour combler sous endoscopie une lésion intratrachéale dorsale.

7. Fibrin Membrane (FM)

a) Caractéristiques

La membrane de fibrine, ou “Fibrin Membrane” (FM) est un produit dérivé du plasma pauvre en plaquettes.

Peu de recherches sont disponibles concernant ce produit et beaucoup d’amalgames sont faits entre lui et le PRF (cf partie “II. C.1. Platelet Rich Fibrin (PRF)”)car ce dernier est aussi parfois appelé “Platelet Rich Fibrin Membrane” du fait de leur forme membraneuse similaire. Comme leurs noms l’indiquent le PRF est riche en contenu plaquettaire alors que le FM en est pauvre.

b) Méthode de préparation

La membrane de fibrine est obtenue après ajout de sels de calcium ou de thrombine au PPP ce qui entraîne la transformation du fibrinogène en fibrine.

Son obtention est donc très similaire à celle du FG sauf que contrairement à cette dernière, elle est activée avant son utilisation pour être employée directement sous la forme d’une membrane.

c) Intérêts et applications

Leur usage est globalement anecdotique, la plupart préférant utiliser du PRF. La FM est notamment utilisée en médecine humaine pour traiter les ulcères cornéens. En revanche les FM ne semblent pas encore utilisés en médecine vétérinaire (Soares et al., 2021b).

8. L'Autologous Protein Solution (APS)

a) Caractéristiques

L'Autologous Protein Solution (APS) est un produit dérivé du plasma pauvre en plaquette (comparé au PRP) et a été conçu pour stimuler efficacement les leucocytes, favorisant ainsi la production rapide de cytokines anti-inflammatoires et de facteurs de croissance concentrés dans un faible volume de plasma. Cette approche vise à bloquer le cycle inflammatoire, notamment dans le cas de l'arthrose (King et al., 2021).

Ainsi l'APS se caractérise par une concentration en leucocytes et en plaquettes significativement plus élevée que celle retrouvée dans le sang total et au contraire une concentration érythrocytaire plus faible (Velloso Alvarez et al., 2020).

Parmi les cytokines présentes dans l'AP on trouve le TNF- α , TGF- β , IL-1 β , IL-6, IL-10, MMP-3, and IL-1Ra (Camargo Garbin and Morris, 2021).

Une étude (K et al., 2014) a cherché à comparer les concentrations relatives en facteurs de croissances et cytokines dans l'APS comparé à celles retrouvées dans le sang total (Tableau 7). Ainsi, il a été montré que les cytokines anti-inflammatoires étaient majoritairement concentrées par rapport à celles pro-inflammatoires. Cependant, seuls certains de ces éléments ont été pris en compte ou ont été possible de doser, ainsi une composition exhaustive de l'APS n'est à ce jour pas disponible. De plus, ils ont été calculés uniquement chez des patients humains atteints d'arthrose, cela pose la question de la représentativité de cette composition appliquée à des individus sains, ou à des espèces différentes.

		Concentration dans le sang	Concentration dans l'APS	Facteur d'augmentation moyenne
Cytokines anti-inflammatoires	IL-1ra	7,600 ± 2,500	42,000 ± 20,000	5.9
	sIL-1RII	9,500 ± 2,500	21,000 ± 6,300	2.2
	sTNF-RI	810 ± 280	3,000 ± 960	3.9
	sTNF-RII	1,500 ± 490	5,100 ± 1,900	3.5
Cytokines inflammatoires	IL-1β	3.3 ± 1.1	8.9 ± 7.3	2.8
	IL-8	74 ± 30	290 ± 190	4.2
	IL-6	1.8 ± 1.3	3.0 ± 3.5	1.6
Facteurs de croissance	PDGF-AB	17,000 ± 5,700	38,000 ± 25,000	2.5
	PDGF-BB	5,300 ± 2,400	12,000 ± 8,700	2.5
	IGF-1	79,000 ± 22,000	120,000 ± 43,000	1.5
	EGF	370 ± 200	710 ± 490	2.2
	TGF-β1	57,000 ± 57,000	150,000 ± 150,000	4.2

Tableau 7 : Comparaison des concentrations en cytokines du sang total et celles retrouvées dans l'APS chez des patients arthrosiques (K et al., 2014)

b) Méthode de préparation

L'APS est préparé à partir de kits commerciaux nSTRIDE APS Kit (Zimmer Biomet) consistant d'un séparateur "APS Separator" qui isole les leucocytes et les plaquettes dans un faible volume de plasma et d'un concentrateur "APS Concentrator" qui concentre encore plus les plaquettes, les leucocytes et les protéines plasmatiques (Camargo Garbin and Morris, 2021).

Le prélèvement du sang se fait sur un anticoagulant. Il est ensuite mis à centrifugé une première fois pendant 15 minutes à 3200 rpm dans le séparateur puis une seconde fois dans le concentrateur à 1500 rpm pendant 2 minutes avec des billes de polyacrylamide. Ces dernières sont censées permettre d'obtenir une concentration plus importante en certains facteurs de croissances (EGF, IGF-1, PDGF-AB, PDGF-BB, VEGF, TGF-β1) et de certaines cytokines anti-inflammatoires (IL-1ra, sIL-1RII, sTNF-RI, sTNF-RII) produites par les leucocytes (K et al., 2014). Au

contraire l'APS possède une concentration faible en facteurs pro-inflammatoires comme l'IL-1 β et le pTNF- α). On distingue ainsi ce produit dérivé du sang du PRP qui lui n'a pas eu composition sélective en certains de ces éléments (Vitale et al., 2019). L'APS est alors prêt à être utilisé directement.

c) Intérêts et applications

En médecine vétérinaire L'APS est majoritairement utilisé dans la gestion de l'arthrose surtout en médecine équine où l'efficacité de ce traitement a été montrée dans plusieurs études (Bertone et al., 2014; Wanstrath et al., 2016). En effet, il a par exemple été montré qu'une unique injection intra-articulaire d'APS permettait une amélioration significative du grade de la boiterie, des indices d'asymétrie de la force maximale verticale et de la plage de mouvement articulaire ont été observées dès 14 jours (Bertone et al., 2014).

L'APS commence également à être de plus en plus utilisé pour cette même indication en pratique canine avec des résultats prometteurs (King et al., 2021)).

Ainsi, par exemple dans cette étude sur des chiens, une amélioration de la douleur, de l'évaluation de la boiterie et du soutien du poids sur le membre affecté a été constatée 12 semaines après une injection unique d'APS, comparativement à un traitement placebo (Wanstrath et al., 2016).

Cet effet positif sur l'arthrose est également constaté en médecine humaine (Kon et al., 2020).

Cependant d'autres études tendent au contraire à montrer que l'injection d'APS n'a pas d'efficacité significativement supérieure à une simple injection d'acide hyaluronique (Franklin and Franklin, 2021).

On attribue aujourd'hui les effets positifs de l'APS sur l'arthrose à sa composition riche en IGF-1 et en TGF- β 1. En effet, ces derniers inhibent l'IL-1 et le TNF- α qui sont les principaux médiateurs pro-inflammatoires impliqués dans cette pathologie. Ils ont de plus un rôle dans la stimulation de la synthèse de la matrice cartilagineuse. D'après ces développeurs (2018 Zimmer Biomet, "nstride autologous-protein-solution-scientific-narrative.pdf," n.d.) l'APS est aussi riche en

Hepatic Growth Factor (HGF) qui a un effet protecteur tissulaire et lutte contre les dommages inflammatoires en inhibant la transcription et la traduction de gènes et de protéines pro-inflammatoires. Tout cela contribue à la réduction de la douleur et de l'inflammation arthrosique (Bendinelli et al., 2010a; Razak et al., 2021). Cependant aucune étude n'a démontré à ce jour cet enrichissement en HGF, ni n'a estimé sa quantité relative présente dans l'APS.

Ainsi en médecine canine l'APS est majoritairement indiqué dans les problématiques ostéo-articulaires. En effet en plus de son indication dans la gestion de l'arthrose, elle peut également être indiquée dans la gestion postopératoire de TPLO, la dysplasie de la hanche, laxité ligamentaire, chirurgie de réparation du ligament croisé crânial (King et al., 2021)).

C. Les produits dérivés du serum

1. Le Platelet Rich Fibrin (PRF)

a) Caractéristiques

Développé pour faciliter l'utilisation des produits dérivés du sang, le Platelet Rich Fibrin (PRF) est le produit dérivé du sérum ayant la fabrication la plus unanimement décrite. En effet, comme évoqué dans la partie précédente, le protocole de préparation du PRP est complexe et non standardisé d'un laboratoire à l'autre. Afin de combler ce désavantage, le PRF a été développé par Choukroun et ses collègues (Choukroun et al., 2001) en modifiant le processus de préparation du PRP.

Le Platelet Rich Fibrin (PRF) est aussi appelé par certains auteurs fibrin clot (FC), bien que les créateurs de ce produit insistent sur l'utilisation du terme PRF, arguant qu'il évite toute confusion, et en soulignent que, par définition, le PRF est déjà un caillot de fibrine, donc il n'est pas nécessaire de modifier le terme (Dohan and Choukroun, 2007).

Les avantages attribués au PRF en médecine régénérative sont qu'il est naturellement biocompatible, facilement préparable, ne nécessite pas l'ajout de produits chimiques, peu de risques de contamination et il aurait également des propriétés bactéricides.

La principale différence entre PRF et PRP réside dans leurs architectures de fibrine respectives. Le PRP agit comme un réseau dans lequel les plaquettes et les leucocytes sont piégés pendant la centrifugation. Dans le cas du PRF ce réseau se constitue progressivement au cours de la centrifugation et en l'absence d'agents anticoagulants. Cela se traduit par une structure dense en fibres de fibrine.

Cette propriété de réservoir du réseau de fibrine polymérisé, de glycoprotéines et de chaînes de glycanes favorise la libération progressive de facteurs de croissance et de cytokines, entraînant une régulation inflammatoire, un maintien et une stimulation prolongés des cellules sur le site d'application (Dohan et al., 2006; Kawase, 2015).

Ainsi, le PRF agit comme un support organique et biodégradable qui libère de façon progressive et à des hautes concentrations des facteurs de croissance et des cytokines.

Une étude (He et al., 2009) s'intéressant à la cinétique de libération des facteurs de croissance comme le TGF β et de PDGF a montré que dans le cas du PRP, les concentrations en ces facteurs diminuent dès le lendemain de l'application, tandis qu'il a été démontré que le PRF continue d'en libérer des quantités importantes jusqu'à 2 semaines après.

Alors que les facteurs de croissance du PRP viennent majoritairement des plaquettes, celles du PRF proviennent essentiellement des leucocytes. Ces derniers sécrètent des molécules telles que l'IL1 β , l'IL4, l'IL6 et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), qui affectent l'inflammation, la vascularisation et la régénération des plaies. De ce fait, comme pour le PRP, le PRF est classé en deux groupes principaux selon s'il contient ou non des leucocytes : le L-PRF, riche en leucocytes et le P-PRF, pauvre en leucocytes.

Le P-PRF n'existe que sous forme activé en gel et ne peut pas être injecté.

Le PRF est sûrement le produit dérivé du sang le plus versatile et le plus accessible en médecine vétérinaire car il peut être utilisé sous différentes formes que ce soit sous forme de membrane, de liquide ou encore sous forme injectable parfois appelée I-PRF (cf Tableau 8 comparant le PRF classique à sa forme injectable I-PRF). Du fait de sa forme liquide, le I-PRF peut servir de véhicule pour les cellules et facteurs de croissance. Le I-PRF peut coaguler immédiatement après l'injection pour former un support ou être associé à un autre biomatériau.

Ainsi le I-PRF combine la forme liquide du PRP et l'architecture 3D de fibrine du PRF.

L'intérêt du PRF réside dans sa matrice de fibrine. Celle-ci assure un rôle de matrice naturelle support de l'angiogenèse, de l'immunité et guide le recouvrement des tissus lésés, influençant le métabolisme des cellules épithéliales et des fibroblastes (Prakash and Thakur, 2011).

A-PRF	I-PRF
<ul style="list-style-type: none"> ● Inclut plus de neutrophiles qui permettent la régénération tissulaire et l'angiogenèse ● Utilisé sous la forme d'une membrane ● Mime le processus physiologique et immunologique de la cicatrisation 	<ul style="list-style-type: none"> ● Plus facile à préparer ● Plus facile à appliquer ● Rapidement converti en fibrine ● Peut être mélangé à des médicaments et permet leur diffusion

Tableau 8 : Comparaison des avantages entre les deux formes de PRF : A-PRF et I-PRF (Egle et al., 2021)

b) Méthode de préparation

La préparation du PRF est plus simple et présente moins de risques d'erreurs de manipulation par rapport à celle du PRP. Ainsi, elle peut aisément être réalisée en clinique.

Le PRF peut être préparé par une activation d'une coagulation endogène sans utiliser un coagulant comme la thrombine bovine (Figure 10). Cette coagulation spontanée peut avoir lieu avant ou pendant la centrifugation du sang total. Cette centrifugation est unique et réalisée avec une force plus faible que celle du PRP.

Par exemple, dans une étude (Masoudi et al., 2016), une méthode de préparation est détaillée avec l'obtention de différents types de PRF : la centrifugation est généralement effectuée à 700 g pendant 12 min pour obtenir un PRF standard (S-PRF) ou à 200 g pendant 14 min pour obtenir un PRF dit activé (A-PRF), se présentant sous la forme de caillot de fibrine. En effet, le fibrinogène est initialement concentré dans la partie supérieure du tube, mais au contact de la thrombine normalement présente dans le sang, il se transforme en caillot fibrine. Les plaquettes sont alors retenues dans les mailles de fibrine.

Après centrifugation la couche intermédiaire, correspondant au caillot de PRF, est isolée des deux autres couches (PPP et RBC).

Il est à noter que la vitesse et la durée de la centrifugation n'affectent pas les concentrations finales en monocytes, mais affectent celles des plaquettes et

des neutrophiles (Ghanaati et al., 2014). Ainsi il a été montré que lorsque la force centrifuge relative utilisée est très faible on obtient une augmentation de deux fois celles obtenus pour du S-PRF avec une concentration de TGF- β 1 supérieur à 4000 pg/mL et de VEGF supérieurs à 20 pg/mL (Ghanaati et al., 2019) .

En conséquence, le A-PRF contient plus de plaquettes et de facteurs de croissance lui donnant théoriquement un potentiel de reproduction de la physiologie et l'immunologie des plaies meilleur que celui du S-PRF qui contient quant à lui plus de neutrophiles.

Pour obtenir du I-PRF le même protocole que pour obtenir du PRF classique est utilisé avec une centrifugation autour de 700 rpm pendant 3 minutes (Farshidfar et al., 2022). Puis le I-PRF est isolé en récupérant uniquement la couche supérieure liquide jaune-orangé juste au dessus du caillot de fibrine. L'I-PRF doit être injecté assez rapidement car celui-ci ne gardera une forme liquide que pendant une quinzaine de minutes pour enfin prendre une forme gélifiée due à la conversion du fibrinogène en fibrine (Shashank and Bhushan, 2021).

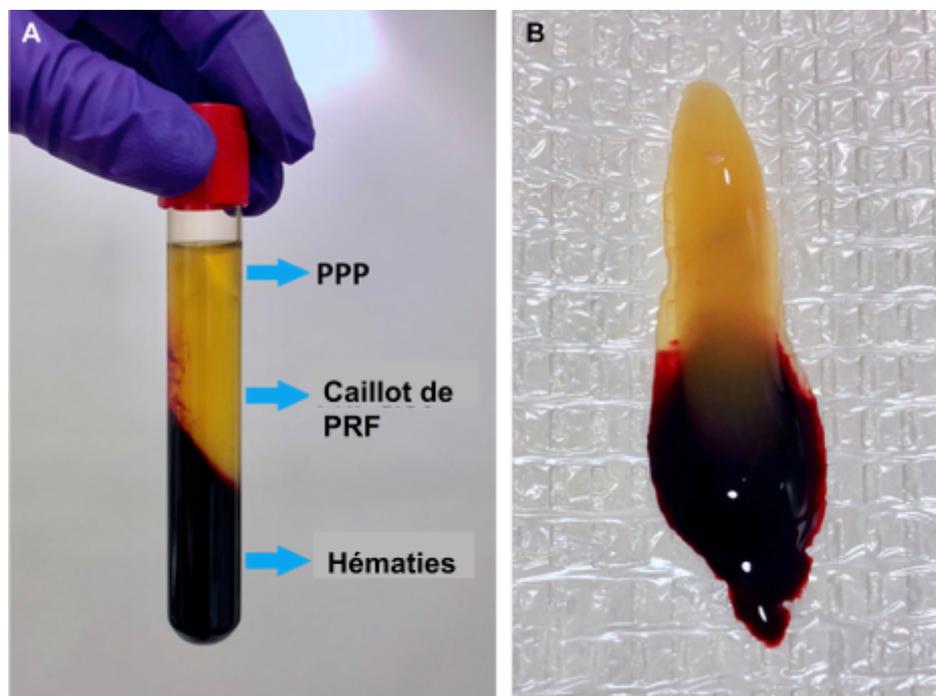


Figure 10 : (A) Phases sanguines obtenues lors de la préparation du PRF (B) caillot de PRF (Karimi and Rockwell, 2019)

c) Intérêts et applications

Le PRF est actuellement utilisé pour accélérer la fermeture des plaies, la réparation des tissus mous, et peut être utilisé comme matériel de greffe osseuse ou en tant que greffon biologique pour matériel ostéogénique synthétique (hydroxyapatite, greffons osseux,..) (Kardos et al., 2019).

Comme expliqué précédemment l'un des intérêts principaux du PRF réside dans le fait que plusieurs formes de ce produit sont disponibles. Ainsi il peut être placé directement sur la surface oculaire pour traiter les ulcères cornéens ou autres défauts épithéliaux (Demir et al., 2022).

Outre son procédé de fabrication plus simple, la plupart des études concluent que le PRF est autant efficace voire dans certains cas plus efficace que le PRP dans la cicatrisation et la régénération osseuse et ce lors de chirurgies dentaires notamment (Giannini et al., 2015; Jeong et al., 2013; Kobayashi et al., 2015).

Plus utilisé en médecine humaine que vétérinaire, le PRF a été pour la première fois employé en chirurgie orale et maxillofaciale dans le but d'accroître la régénération osseuse. Il est aujourd'hui encore massivement utilisé en dentisterie où il a montré son intérêt lors de la conservation de l'alvéole dentaire, le comblement gingivale, le comblement sinusien, dans le traitement de lésions parodontales, lors de greffes osseuses (Farshidfar et al., 2022; Prakash and Thakur, 2011). Il est aussi utilisé lors de comblement après extraction dentaire notamment lors du retrait des dents de sagesse en permettant d'accélérer la guérison post-op, en diminuant le risque d'infection et en réduisant l'inconfort des patients durant la période de réparation.

Les mêmes applications dentaires sont possibles avec le I-PRF, comme le démontre une étude rétrospective mettant en évidence son haut potentiel (Farshidfar et al., 2022) avec des capacités antimicrobiennes, son intérêt dans la régénération parodontale en favorisant la prolifération cellulaire, la migration, la différenciation et la minorisation in vivo. Néanmoins il n'existe pour le moment pas assez d'études in vitro supportant ces résultats.

Le PRF est actuellement utilisé en dermatologie humaine pour la régénération des plaies cutanées mais aussi il est de plus en plus employé en cosmétologie que ce soit pour traiter les cernes, pour retendre la peau et la rajeunir, et lors de la restauration capillaire.

Peu de recherches existent actuellement sur l'effet antibactérien propre du PRF, il est donc souvent utilisé comme de véhicule pour des médicaments par voie locale comme le métronidazole, la clindamycine, la pénicilline, des AINS (Egle et al., 2021).

2. Autologous Conditioned Serum (ACS)

a) Caractéristiques

L'Autologous Conditioned Serum (ACS) ou simplement Autologous Serum (AS) ou encore Conditioned Serum (CS) est un produit dérivé du sérum obtenu par coagulation spontanée du sang total durant ou après centrifugation (Metheetraitut et al., 2022).

L'ACS a été développé en tant que produit dérivé du sang concentrant des cytokines anti-inflammatoires et plus précisément l'IL-1Ra. Comme vu dans les parties précédentes, cette dernière est un inhibiteur de l'IL-1, une cytokine catabolique jouant un rôle central dans diverses pathologies, notamment les affections articulaires telles que l'arthrose, qui est désormais la principale indication de l'ACS (Textor, 2011).

Ainsi l'ACS est aussi appelé IRAP ou IRAP II (Interleukine-1 Receptor Antagonist Protein) et des kits de préparations sont également commercialisés sous ce nom (compagnie Orthokine).

Cependant, le processus de concentration de l'ACS n'est pas spécifique à l'IL-1Ra. Par conséquent, d'autres facteurs de croissance et cytokines sont également abondamment présents dans le produit final (cf Tableau 9). Ainsi, il n'est pas certain à ce jour que les propriétés de l'ACS soient uniquement attribuables à sa concentration unique en cette cytokine (Evans et al., 2016).

Cytokine	Concentration basale dans le sang total (pg/mL)	Concentration dans l'ACS (pg/mL)
IL-1Ra	236	2015
IL-1 β	ND	7.9
IL-6	ND	28.7
TNF α	ND	10.1
IL-10	ND	33.4
FGF-2	14.6	26.6
VEGF	61	508.6
HGF	431	1339
IGF-1	86 000	117 209
PDGF B	205	39 026
TGF- β	1165	97 939

Tableau 9 : Concentrations moyennes de différents facteurs de croissance et cytokines dans l'ACS comparé à celles retrouvées dans le sang total. "ND" : non dosable (Evans et al., 2016)

b) Méthodes de préparations

La préparation de l'AS se fait à partir de kits commerciaux. Parmi ces derniers on peut citer : IRAP (Dechra/Orthokine), IRAP II (Arthrex), MediVet, Biologics, EC-ACS (VerlineBio).

La synthèse d'IL-Ra dans le sang total peut être favorisée par certains stimuli tels que la mise en contact avec certaines surfaces. Ainsi une méthode de préparation de l'ACS proposé par Meijer et son équipe (Camargo Garbin and Morris, 2021; Meijer et al., 2003) consiste à laisser le sang prélevé sur tube sec pendant quelques heures à 37°C en contact avec des billes de verre recouvertes de CrSO₄. Cette étape permet aux plaquettes de libérer le contenu de leurs granules et de stimuler les monocytes qui vont alors produire des cytokines et des facteurs de croissance : IL-1Ra, IL-4, IL-10 entre autres. Théoriquement ce procédé ne favorise pas la production de cytokines pro-inflammatoire, cependant, des études récentes suggèrent que cela pourrait ne pas être exclu (Evans et al., 2016).

Suite à cela une centrifugation est réalisée, par exemple à 3000 g pendant 30 minutes, pour ne récupérer que le sérum.

c) Intérêts et applications

L'ACS ayant été développé pour concentrer l'IL-1Ra, celui-ci est donc principalement utilisé dans les situations pathologiques où l'IL-1 intervient.

Actuellement l'AS est utilisé en ophtalmologie en médecine humaine (Geerling et al., 2004) et vétérinaire dans le traitement de la kératoconjonctivite sèche en tant que larmes artificielles, dans la gestion des défauts épithéliaux persistants, des ulcères et en tant que traitement adjuvant dans la prise en charge de la kératite herpétique du chat (Kim et al., 2018).

Cependant, son utilisation prédominante en médecine vétérinaire se concentre principalement sur le traitement des pathologies articulaires, en particulier dans le domaine équin. L'AS est ainsi utilisé en injection intra-articulaire lors d'arthrite, d'arthrose ou lors de synovite. L'injection peut également se faire directement dans les gaines tendineuses dans le cas de ténosynovites ou lors de lésions tendineuses ou bien en périnerveux dans la gestion d'atteintes nerveuses et/ou musculaires. Il est souvent utilisé en seconde intention lors d'inflammations articulaires ne répondant pas ou plus aux corticoïdes (Déguiral, 2022).

Des études, telles que celle menée par Frisbie et son équipe (Frisbie et al., 2007), ont démontré l'efficacité de l'ACS. Ils ont observé qu'après 4 injections d'ACS dans des articulations rendues expérimentalement arthrosiques chez des chevaux, il y avait une amélioration clinique (diminution de la boiterie et de la douleur) ainsi qu'une augmentation de la concentration en antagonistes de l'IL-1 pro-inflammatoire dans l'articulation. De plus, sur le plan histologique, il y avait une diminution de l'hyperplasie de la membrane synoviale par rapport au groupe ayant reçu un placebo.

Cette utilisation commence à être également développée en pratique canine et montre des résultats prometteurs in vitro (Soontararak et al., 2022).

En médecine humaine, il se révèle de la même façon efficace dans la gestion de la douleur et de la réduction des signes cliniques associés à l'arthrose (Baltzer et al., 2009).

3. Hyperacute serum

a) Caractéristiques

L'Hyperacute Serum (HAS) ou encore Serum From Platelet-Rich Fibrin (SPRF) est un produit dérivé du sérum récupéré lors de la préparation de PRF. Dans la littérature l'explication donnée pour le développement de ce produit est son but de pallier les défauts du PRP et du PRF sans statuer précisément lesquels à part l'absence de standardisation de la préparation de ces produits.

L'HAS ne contient ni cellules, ni anticoagulant ou thrombine, ni de fibrine, et est sous forme liquide (Kardos et al., 2019).

b) Méthode de préparation

La préparation de l'HAS suit le même protocole que celle du PRF mais le sérum est récupéré en pressant le caillot obtenu à la fin de la procédure (Figure 11).

Afin d'obtenir un produit standardisé et stable, permettant une conservation de plusieurs jours avant l'administration, une forme congelée lyophilisée à été développée (Olmos Calvo et al., 2021). Cette forme permettant également un usage allogénique plus aisé du produit.

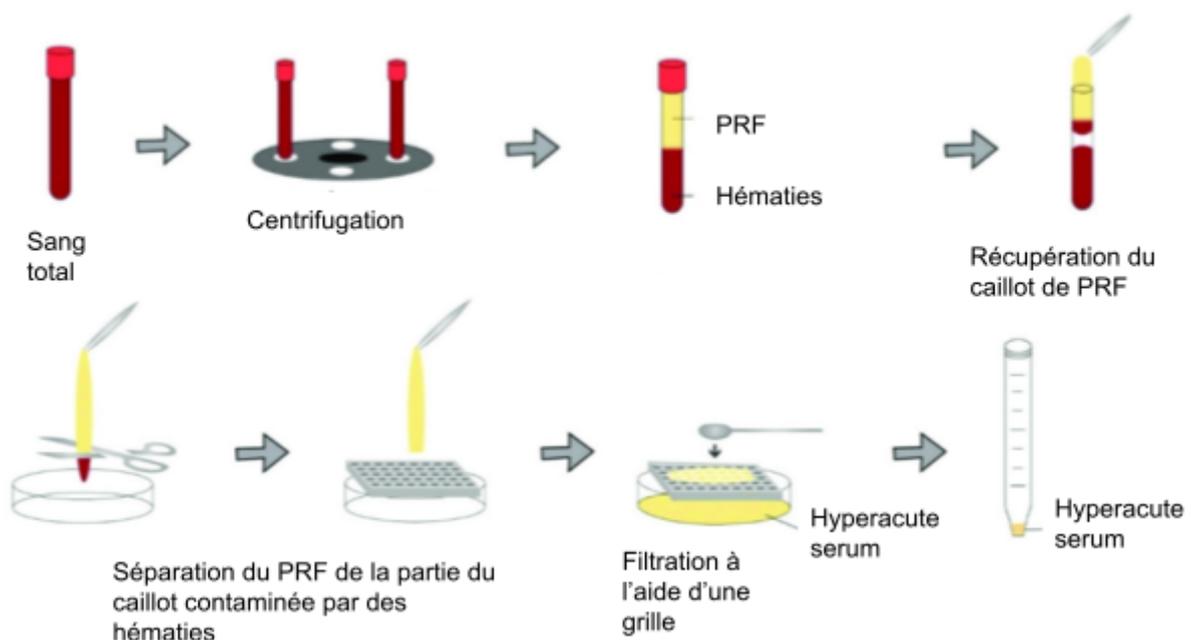


Figure 11 : Protocole d'obtention de l'hyperacute serum (Kardos et al., 2019)

c) Intérêts et applications

A ce jour l'HAS est très peu utilisé, et à notre connaissance aucune étude n'existe quant à son utilisation en médecine des animaux de compagnie.

La littérature est très peu étayée sur ce produit mais in vitro les études tendent à prouver son effet positif sur l'articulation arthrosique en augmentant la prolifération cellulaire et en diminuant l'inflammation locale (Kardos et al., 2019).

Il a aussi été montré que l'HAS favorise le changement de lignée des cellules souches mésenchymateuses vers la lignée ostéoblastique et permet de préserver plus efficacement les propriétés biologiques de la moelle osseuse dans les explants de moelle osseuse par rapport aux traitements au PRP (Kuten et al., 2018). Une autre étude conclut sur son efficacité à favoriser la réparation des tissus osseux endommagés (Váczi et al., 2018).

D. Hétérogénéité des résultats cliniques

La bibliographie des produits dérivés du sang révèle une grande diversité de résultats : certains signalent des bénéfices, d'autres ne notent aucun effet, voire pire, des effets néfastes. Cette disparité peut s'expliquer par divers facteurs, tels que la variabilité individuelle des donneurs, les traitements en cours, l'état de la coagulation, la technique de prélèvement sanguin, la méthode de séparation du sang utilisée, ainsi que le degré d'activation des plaquettes. La méthode de conservation, où l'on congèle les échantillons pour une réinjection ultérieure, peut également affecter la qualité, ce qui pourrait expliquer une moindre efficacité lors des injections suivantes.

Cependant, c'est la méthode de préparation qui engendre le plus de variabilité dans le profil du produit final obtenu. Les différentes vitesses de centrifugation et les méthodes de prélèvement peuvent influencer cette composition et expliquer les différences observées dans les effets.

On estime qu'il existe au moins 21 types de kits de préparation de PRP (Golebiewska and Poole, 2015; Oudelaar et al., 2019), mais les études rapportent souvent une caractérisation limitée du contenu des PRP (Fice et al., 2019). Par exemple, différents kits sur le marché produisent des profils de produits différents, même s'ils sont tous désignés comme du PRP (Tableau 10). Malheureusement, un nombre important d'études ne mentionnent pas le protocole utilisé ni la composition du produit obtenu.

De plus, la diversité des appellations des produits sanguins complique la comparaison entre les études. En effet, par exemple certains désignent du PG comme du PRP, du PRGF comme étant du PRP, du PPP comme du FM,... ce qui rend difficile la comparaison des résultats.

Ainsi, chaque étude utilisant un procédé de fabrication et une définition des PRP différents, il est donc difficile de tirer des conclusions définitives sur l'efficacité d'un produit. Les lecteurs avisés doivent garder cela à l'esprit tout au long de cette

thèse, en particulier dans la partie III consacrée aux applications, car de nombreuses études se contredisent sur l'efficacité de ces produits dans diverses applications.

Afin de se rendre compte de ses différentes limites, le lecteur est invité à se rapporter au tableau en Annexe 1 qui présente différentes études qui ont été utilisées pour la construction de cette thèse. On peut voir que la majorité des études ne présente pas de description de leur protocole de préparation (dans le cas contraire un schéma explicatif est présent dans le tableau) ni la composition du produit obtenu. Par ailleurs, la limite la plus fréquemment observée est la faible taille de l'échantillon, ce qui compromet la fiabilité des conclusions.

On peut également remarquer que dans le peu d'études donnant les caractéristiques de leur produit toutes n'ont pas une concentration plaquettaire supérieure à 1,000,000 plaquettes/mL, ce qui pourrait potentiellement expliquer l'absence de cohérence dans l'efficacité obtenue ou non d'une étude à l'autre.

	Pro-Tec PRP	MediVet PRP	C-PET	SmartPReP 2	Angel
Plaquettes	-/=	4 fois plus que dans le sang	3 fois plus que dans le sang	7 fois plus que dans le sang	5 fois plus que dans le sang
Leucocytes	-	-	+	+	=
TGF-beta1	+	++	+	+	+
PDGF	-	+	-	-	-

Tableau 10 : Variabilité de la composition du PRP obtenu en fonction du kit commercial de préparation employé. D'après "Blood-Derived Products In Veterinary Regenerative Medicine Webinar - CALIN"

III. Les applications cliniques

A. En ophtalmologie

1. Traitement de la sécheresse oculaire

Les larmes ont pour rôle la protection et la lubrification de la cornée, le soutien du métabolisme oculaire et le lissage de la surface de l'œil, permettant ainsi une réflexion naturelle de la lumière.

La composition des larmes est complexe. Elles sont composées d'eau, de sels minéraux, de protéines, de lipides, mais aussi de vitamines et de facteurs de croissance (Bright and Tighe, 1993; Klenkler et al., 2007). Ces derniers régulent le processus de prolifération, de migration et de différenciation des cellules cornéennes et de la conjonctive. Les larmes ont aussi des propriétés microbiennes grâce à leur apport en cellules immunitaires, enzymes, peroxidase, lactoferrine et lysozyme (Bright and Tighe, 1993).

Certaines affections provoquent une réduction de la sécrétion lacrymale aboutissant à une sécheresse oculaire pouvant se compliquer en kératoconjonctivite sèche. Pour pallier ce défaut de sécrétion des larmes artificielles sont communément utilisées.

La médecine humaine commence cependant à se tourner de plus en plus vers l'utilisation de produits dérivés du sang. Des kits commencent même à être commercialisés pour produire des gouttes ophtalmologiques à base de ces produits "au chevet du patient" ce qui facilite et contribue à démocratiser leur utilisation.

L'autologous serum (ACS) est dans la littérature considéré comme le produit dérivé du sang le plus intéressant en ophtalmologie (Arnalich et al., 2016) et ce notamment pour traiter la sécheresse oculaire même sévère (Celebi et al., 2014; Hussain et al., 2014). Son intérêt réside dans sa composition plus similaire à celle des larmes naturelles que les larmes artificielles. De plus, l'ACS contient plus de vitamine A, de lysozyme, de TGF- β , de fibronectin et moins d'IgA, d'EGF et de

vitamine C que les larmes naturelles. Enfin leur pH et osmolarités sont équivalentes (Anitua et al., 2015a; Pan et al., 2013).

Cependant l'ACS possède quelques défauts. Tout d'abord, la présence de leucocytes lors de sa préparation induit la présence de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, IL-1 β , et de TNF- α qui sont impliqués dans de nombreuses pathologies oculaires (Pflugfelder et al., 1999; Yoon et al., 2007).

Son protocole de préparation n'est pas standardisé et sa concentration en cytokines et en facteurs de croissance n'est pas optimale. Ainsi le PRP et le PRGF sont également utilisés dans ces indications et seraient théoriquement plus intéressant que l'ACS car présentant une concentration plus importante en facteurs de croissance et cytokines anti-inflammatoires ayant une action bénéfique sur la restauration de la surface oculaire (Alio et al., 2007; López-Plandolit et al., 2011).

Ainsi, le PRGF semble très prometteur (Anitua et al., 2015a). En effet, le PRGF ne contient pas de leucocytes, possède une concentration double en plaquettes et à un protocole plus standardisé que celui de l'ACS. Il est donc théoriquement plus riche en facteurs de croissance, d'autant plus que l'ACS est dilué contrairement au PRGF. Par ailleurs, le PRGF à une certaine versatilité, en effet, selon son protocole de préparation on peut l'utiliser sous différentes formes d'application : sous forme de gouttes, sous forme injectable, sous la forme d'une membrane ou d'un support 3D en fibrine.

Concernant le PRP, sous forme de gouttes ophtalmiques en monothérapie dans le traitement des yeux secs en humaine, il a été évalué dans quelques études comme étant efficace (Alio et al., 2017).

Peu d'études existent pour comparer l'efficacité des produits dérivés du sang à celle des larmes artificielles déjà disponibles sur le marché. Ces études prennent en compte différents paramètres pour comparer l'efficacité de ces produits : le test de Schirmer (évalue la quantité de larmes), l'ocular surface disease index (OSDI, questionnaire subjectif que les patients remplisse pour graduer la gravité de leur sécheresse oculaire), mesure du temps de rupture du film lacrymal (TBUT, analyse du degré d'évaporation des larmes et leur qualité) et le test de coloration à la fluorescéine (CFS).

Dans une de ces études comparatives (Rawat et al., 2022) aucune différence significative n'a été notée au niveau du test de Schirmer mais de meilleurs résultats à l'OSDI, au TBUT et au CFS après 3 mois de traitement ont été observés avec le PRP qu'avec les larmes artificielles.

Une méta-analyse comparant l'efficacité du ACS avec les larmes artificielles (Wang et al., 2020) dans 7 études fait ressortir le fait qu'il n'y a pas de différence au test de Schirmer ni au test à la fluorescéine, mais de meilleurs résultats à l'OSDI et au TBUT de l'ACS comparé au groupe traité avec des larmes artificielles.

Le PRGF, le PRP et l'ACS ont des compositions en facteurs de croissance différentes.

La concentration en EGF, qui est un support de la prolifération épithéliale (Kitazawa et al., 1990; Rodeck et al., 1997) et donc crucial pour la réparation cornéenne, était significativement plus élevée dans le PRGF comparée au PRP et l'ACS. Dans l'ACS une concentration en HGF plus importante. Dans le PRP, la concentration en EGF et en VEGF était significativement plus faible que dans les deux autres produits. En revanche aucune différence significative dans la concentration en FGF, PDGF et de fibronectine n'a été notée (Freire et al., 2012).

Une étude (Metheetraitut et al., 2022) a cherché à comparer l'efficacité du PRP à celle de l'ACS en s'intéressant notamment aux facteurs épithéliaux comme l'EGF, le PDGF et le TGF- β 1 et fibronectine, bien qu'ils aient des concentrations différentes (supérieure en TGF, différence variable des autres en fonctions des conditions de storage) en ces facteurs leur efficacité est similaire.

Au niveau des conditions de conservation, la même étude conclut que le PRP et l'ACS peuvent être congelés pendant 3 mois sans que cela ne diminue la concentration en facteurs épithéliaux.

Il en ressort qu'aucune de ces études n'a conclu de manière concrète qu'un de ces produits dérivés du sang était effectivement plus efficace que les autres en raison de sa composition en facteurs de croissance.

En médecine vétérinaire le syndrome des yeux secs ou de la kératoconjonctivite sèche (KCS) résulte d'un défaut de production de la portion aqueuse des larmes. Cela peut résulter de différentes causes comme une maladie

auto-immune, d'une infection systémique comme la maladie de carré ou encore de l'hypothyroïdisme.

Certaines races sont prédisposées comme le cocker spaniel, le cavalier king charles, le boston terrier, le carlin, le yorkshire ou encore le West Highland White Terrier.

Les signes cliniques de KCS sont une hyperhémie conjonctivale, un jetage muco-purulent de couleur jaunâtre, une complication fréquente de cette affection est l'ulcère cornéen.

Les traitements couramment utilisés sont la ciclosporine et le tacrolimus. Ces traitements ont pour rôle de stimuler la production de larmes et de protéger par ce biais la cornée. Ajouté à cela des larmes artificielles sont employées pour bien garder la cornée humide surtout pendant la phase initiale de traitement qui est cruciale.

Ainsi, de la même façon que les produits dérivés du sang peuvent être de bonnes alternatives aux larmes artificielles en médecine humaine, les carnivores domestiques pourraient aussi profiter de leurs effets.

En médecine vétérinaire, très peu d'études existent au sujet de l'usage des produits dérivés du sang dans le traitement des yeux secs ou de la KCS.

Une étude existe sur l'utilisation de l'ACS (Lin et al., 2018) dans le traitement de la KCS chez le chien, les conclusions sont que ce produit peut être utilisé en toute sécurité et améliore les différents paramètres sauf celui du test de Schirmer. Notons qu'il existe une seule autre étude (Vatnikov et al., 2020) mais qui associe différents traitements dans les contrôles et dans le groupe testé rendant l'interprétation des résultats peu aisée, nous ne nous intéresserons donc pas à ces résultats.

Une étude a comparé l'efficacité du tacrolimus à celle du PRP (Estanho et al., 2023) : bien que le tacrolimus fût plus efficace que le PRP pour augmenter la production lacrymale et le nombre de cellules caliciformes, le PRP était plus efficace pour réduire le nombre de cellules inflammatoires conjonctivales. Il faut 2-3 injections dans la glande de la troisième paupière et dans la conjonctive palpébrale inférieure et supérieure. Comme le PRP peut être obtenu facilement et à moindre coût (selon le protocole de préparation) il pourrait donc être utilisé comme alternative ou en combinaison des traitements topiques immunosuppresseurs habituellement utilisés.

2. Traitement des ulcères cornéens

L'ulcère cornéen est un défaut dans l'épithélium cornéen le plus souvent d'origine traumatique. Sa guérison peut parfois être complexe et réfractaire aux traitements.

En médecine humaine plusieurs études tendent à montrer l'intérêt du PRP dans l'accélération de la guérison des ulcères parfois même récalcitrants (Alizadeh et al., 2019; Suthar et al., 2017; Wu et al., 2015).

En médecine vétérinaire une étude a montré que l'injection sous conjonctivale de PRP est efficace dans le traitement des ulcères, même récalcitrants, des chiens et des chats (Farghali et al., 2021). D'après cette même étude le nombre d'injections nécessaires dépendait du type d'ulcère (récent, récalcitrant aux traitements,...) même si en général un chien nécessitait deux injections contre trois dans le cas d'un chat pour obtenir une guérison complète.

Globalement de nombreux résultats cliniques tendent à prouver l'efficacité et la sûreté de l'utilisation du PRP sous forme de gouttes ophtalmiques dans le traitement des ulcères cornéens canins et félines (Simona, 2017).

Un autre type de PRP est aussi utilisé en ophtalmologie : l'E-PRP (Arnalich et al., 2016). Pour rappel, ce dernier est préparé en une unique centrifugation et sa concentration en plaquette dépendant de sa forme galénique : en gouttes ophtalmologiques (sans activation), ou en temps que caillot "clot" (activé avec du calcium chloride) utilisé notamment lors des chirurgies de reconstruction oculaire ou lors de traitement de perforation cornéenne.

Le E-PRP peut être utilisé pour le traitement d'ulcères cornéens en diminuant la douleur, l'inflammation et la photophobie. Il permet également la ré-épithélialisation, favorise la cicatrisation des plaies cornéennes ce qui améliore l'état clinique et la vision du patient.

De plus, on peut combiner l'E-PRP à d'autres bio-matériaux comme de la membrane amniotique (non autorisée dans tous les pays) ou du Tutopatch (Tutogen Medical GmbH, Neunkirchen, Germany), patch à base de péricarde bovin utilisé dans diverses chirurgies, pour améliorer la guérison clinique.

De façon théorique la synthèse et la libération prolongées de facteurs de croissance par le caillot d'E-PRP fournit une longue durée d'action supplémentaire qui augmenterait le bénéfice de l'E-PRP par rapport à l'ACS mais à ce jour aucune étude comparative n'existe à ce sujet.

De la même façon que pour l'E-PRP, le PRGF a montré son potentiel dans plusieurs études en étant utilisé seul sous forme de membrane de fibrine (Alio et al., 2007) ou en association avec de la membrane amniotique ou du Tutopach (Alio et al., 2013).

Cependant dans une étude (Suárez-Barrio et al., 2019) l'association du PRGF avec des biopolymères comme du sodium hyaluronate pour accélérer la guérison de défauts épithéliaux cornéens ne semblait pas améliorer ces qualités, son utilisation seule semble donc plus intéressante.

On peut noter que dans toutes ces études le PRGF, qu'il soit associé ou non à un adjuvant, a permis une fermeture complète et stable de l'ulcère et aucun effet secondaire n'a été observé (infection, inflammation ou douleur).

Une étude (Freire et al., 2012) a comparé l'efficacité de différents produits dérivés du sang dans le traitement des défauts cornéens. Ainsi le PRGF possède une concentration plus élevée en EGF par rapport à l'ACS et au PRP, favorisant ainsi de façon plus importante la prolifération et différenciation cellulaire épithéliale lors de la cicatrisation. De plus, les cultures cellulaires traitées au PRGF ont montré des colonies hétérogènes, tandis que les autres traitements ont produit des colonies homogènes. Ces résultats suggèrent que le PRGF pourrait être une alternative prometteuse pour le traitement des maladies de la surface oculaire même si d'autres études sont nécessaires pour réellement pouvoir établir la supériorité de ce produit par rapport aux deux autres.

Le PRF peut également être employé dans le traitement des ulcères cornéens. Une étude (Demir et al., 2022) a démontré qu'après sa transplantation sur la cornée (Figure 12), le PRF se dissout complètement et s'intègre entièrement à la cornée en remodelant le stroma. De plus, la zone de l'ulcère se solidifie et se remplit d'un tissu de granulation, avec une vascularisation cornéenne et un œdème limité près du site de granulation. Après trois semaines, le tissu de granulation et la vascularisation régressent. Après la quatrième semaine, la cornée commence à

recupérer sa transparence et le tissu de granulation est remplacé par du tissu fibreux. Dans tous les cas une cicatrice plus ou moins sévère affectant la transparence de la cornée est présente même 3 mois après traitement, mais 15 des 17 chiens ont récupéré une vision fonctionnelle. Les auteurs concluent à l'efficacité du traitement, un œil un peu plus impartial trouvera que les résultats ne sont pas si fantastiques et en l'absence de contrôle avec un traitement plus conventionnel de l'ulcère peut être qu'on aurait les mêmes résultats voire meilleurs.

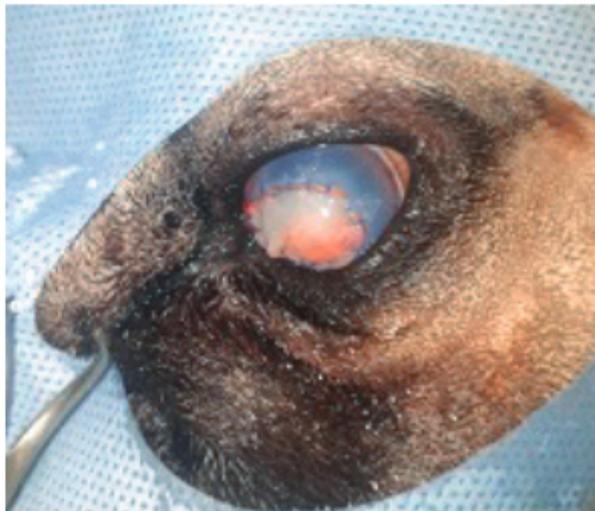


Figure 12 : Greffe par suture résorbable de la membrane de PRF sur la zone de défaut cornéen générée par l'ulcère (Demir et al., 2022)

L'ACS commence aujourd'hui à être utilisé dans certaines cliniques vétérinaires pour le traitement des ulcères.

Enfin le FM (Fibrin Membrane) est aussi utilisé en médecine humaine pour traiter les ulcères cornéens (Alio et al., 2013b). Néanmoins, les FM ne semblent pas encore utilisés en médecine vétérinaire.

3. Traitement d'autres affections oculaires

Les produits dérivés du sang peuvent également être utilisés dans la gestion des défauts épithéliaux.

Ainsi, une étude rétrospective non randomisée (Kim et al., 2012) sur des patients présentant des défauts épithéliaux persistants suite à une kératite infectieuse a montré une supériorité des gouttes ophtalmiques à base de PRP comparé à celle d'AS. En effet, tous les patients sous PRP ont atteint une ré-épithélialisation complète, tandis que seulement 77% des patients sous AS ont montré une ré-épithélialisation cornéenne.

L'ACS sous formes de gouttes ophtalmiques commence également à être utilisé dans le traitement des kératites herpétiques chez le chat (Kim et al., 2018). Ce traitement adjuvant semble d'autant plus efficace si l'ulcère est récent.

B. En dentisterie

1. Lors de chirurgies orales et maxillo faciales

L'un des intérêts majeurs des produits dérivés du sang en dentisterie est la diversité des formes galéniques disponibles : sous forme injectable dans la gencive, en intra-osseux dans la mandibule ou encore en application directe sous forme solide dans les sites d'extraction dentaire.

L'intérêt des produits dérivés du sang dans ce type d'intervention réside également dans leur contenu en PDGF et en TGF qui modulent la prolifération des fibroblastes gingivaux, des cellules épithéliales, des ostéoblastes et des cellules du ligament parodontal (Okuda et al., 2003). Ils permettent également la formation de tissus minéralisés en stimulant la différenciation des cellules du ligament parodontal.

Le PRP et le PRGF ont été rapportés comme ayant été utilisés avec succès en chirurgie orale et maxillofaciale chez l'homme (Anitua, 2001).

Du fait de ses propriétés adhésives le PRP permet une bonne adaptation du lambeau, une manipulation plus aisée du matériau de greffe et une bonne hémostase, ce qui le rend intéressant en tant qu'adjuvant lors reconstructions mandibulaires ou encore lors de chirurgies parodontales (Marx et al., 1998; Nikolidakis et al., 2008).

De plus l'usage du PRP en association avec des matériaux de greffes osseuses autologues s'est révélé prometteur en augmentant le taux d'ostéogénèse et en augmente qualitativement la formation osseuse (Kim et al., 2001; Marx et al., 1998; Trisi et al., 2006). L'association des produits dérivés du sang avec d'autres biomatériaux osseux synthétiques sera vu plus loin dans les parties consacrées aux applications en orthopédies (cf parties III.E).

2. Lors de comblement des alvéoles dentaires

L'extraction dentaire a lieu lorsque l'intégrité d'une dent est fortement compromise ou lors de maladie parodontale très avancée.

Des complications suite à cette extraction peuvent avoir lieu comme une gêne, de la douleur, une hémorragie longue à rétrocéder ou encore une inflammation trop importante.

Le PRP est utilisé en médecine humaine dans le traitement du déchaussement dentaire, lors de chirurgie dentaire ou orale pour solliciter la régénération osseuse et tissulaire, ou lors de la mise en place d'implants en titane (Albanese et al., 2013).

Peu d'études existent sur le comblement avec du PRP après extraction dentaire et les résultats obtenus sont contradictoires. Certaines concluent que celui-ci n'a aucun effet significatif lors de comblement sur l'inflammation, la douleur ou l'activité ostéoblastique.

D'autres, comme une étude pilote (Alissa et al., 2010), montrent des résultats prometteurs avec une meilleure réparation tissulaire et moins de complications comparé aux cas où aucun traitement n'avait été administré.

Dans une étude (Célio-Mariano et al., 2012) une densité osseuse radiographique plus élevée a été observée dans le groupe PRP, démontrant ainsi une amélioration significative du comblement osseux dans les alvéoles après l'extraction des troisièmes molaires par rapport au groupe témoin dont les alvéoles avaient été laissées vides après extraction (Arenaz-Búa et al., 2010; Gürbüz et al., 2008).

Le PG quant à lui montre des résultats prometteurs dans la régénération tissulaire après extraction dentaire en réduisant l'inflammation, le gonflement, la douleur et en augmentant la régénération osseuse (Ogundipe et al., 2011)

En revanche, le nombre limité d'études disponibles en médecine vétérinaire ne semble pas conclure sur un réel effet du comblement avec du PRP comparé à l'injection simple de sang coagulé. Par exemple, dans une étude (Torabinejad et al., 2015) conduite sur la nécrose pulpaire (destruction prématurée de cellules de la pulpe dentaire) chez des furets aucune différence significative n'a été observée

entre le support PRP et celui de caillot sanguin en termes de croissance osseuse, de ciment et de tissu conjonctif à l'intérieur de la racine et dépôt de tissus par rapport à sans support. Cependant il aurait fallu plus de sujets pour pouvoir conclure avec fiabilité.

Une étude (Hatakeyama et al., 2014) compare l'efficacité de différents produits dérivés du sang dans le comblement après extraction dentaire sur des chiens. Il en ressort que le PPP est le plus intéressant car il permet de maintenir suffisamment la largeur et la hauteur de l'os sans dépression ce qui préserve la structure de l'alvéole. Le PRP et le PRF favorisent la maturation osseuse en présence de cellules ostéogéniques abondantes, tandis que le PPP joue un rôle important en présence de moins de cellules ostéogéniques. Le réseau de fibrine du PPP et du PRF joue un rôle d'espace pour la régénération osseuse et stimulerait la formation osseuse.

Par ailleurs, comme mentionné dans les parties précédentes, le PRF possède l'avantage de libérer progressivement son contenu, ce qui lui confère une action plus prolongée dans le temps que PRP. Cette action peut durer jusqu'à 10 jours, ce qui est particulièrement bénéfique pour la régénération tissulaire et osseuse (Soares et al., 2021a). De plus, sa forme de membrane le rend plus aisé à insérer dans le site d'extraction.

Pour toutes ces raisons ce produit est de plus en plus utilisé en dentisterie humaine notamment après extraction dentaire, en particulier des dents de sagesse, afin de réduire la tuméfaction et la douleur, dans les défauts osseux, dans la gestion des furcations ou encore dans le traitement de la récession gingivale (Bodhare et al., 2019; Borie et al., 2015; Zhou et al., 2018).

De nombreuses études en médecine humaine existent sur l'évaluation de l'efficacité du PRF dans la gestion du comblement alvéolaire post-extraction dentaire. Bien qu'un certain nombre d'entre-elles montre un bénéfice certain dans l'accélération de la régénération tissulaire, une réossification plus rapide (Alzahrani et al., 2017; Jeyaraj and Chakranarayan, 2018; Srinivas et al., 2018) des études rétrospectives concluent que bien que prometteur aucune conclusion claire et univoque ne peut ressortir de la littérature. En effet, les résultats sont souvent contradictoires, et les études présentent fréquemment un faible niveau de preuve

voire sont biaisées (Annunziata et al., 2018; Canellas et al., 2019; Verma et al., 2017).

De même, l'usage du PRF en dentisterie vétérinaire commence à se développer bien qu'assez peu d'études existent à ce sujet.

Les résultats semblent néanmoins assez encourageants. Par exemple, dans son étude Tambella (Tambella et al., 2020) a évalué l'effet du PRF dans le comblement dentaire chez des chiens souffrant de maladie parodontale. Les résultats ont montré que le PRF permettait une diminution de l'inflammation et augmentait la régénération de manière plus efficace et plus rapide que dans le groupe contrôle dont les sites d'extraction avaient été suturés "vides", sans caillot de PRF à l'intérieur.

3. Lors d'autres affections dentaires et en implantologie

Même si pour le moment le développement des implants dentaires en médecine vétérinaire n'est pas d'actualité, on peut noter que le PRP (Garg et al., 2000; Roldán et al., 2004) permet une accélération de l'ossification après extraction dentaire et autour des implants de titane, en augmentant les chances de réussite de l'implantation, en réduisant le temps de stabilisation et de récupération postopératoire. Une étude (Anitua et al., 2009) utilisant comme modèle des chèvres tend à prouver la même chose pour le PRGF.

Lors de la mise en place d'implants dentaires, le PRP peut être ajouté à un substitut osseux : du Bio-oss®. Bien que cette association semble prometteuse, les résultats obtenus expérimentalement ne sont pas tous prometteurs. En effet, il a été rapporté que l'association du PRP avec du Bio-Oss afin de traiter des défauts osseux adjacents aux implants dentaires en titane dans des sites d'ostéotomie tibiale diminuait la cicatrisation osseuse péri-implantaire contrairement au substitut utilisé seul, le PRP aurait donc dans ce cas un effet délétère sur la régénération osseuse (You et al., 2007).

Lorsqu'ils sont administrés conjointement, les MSC et le PRP ont démontré un excellent succès d'implantation dans les implants en titane. Les implants de β -TCPensemencés avec des MSC et du PRP pour l'augmentation du plancher sinusien maxillaire étaient cliniquement stables à 12 mois postopératoires (Filho Cerruti et al., 2007).

Le PRP pourrait être utilisé pour la régénération des tissus parodontaux et son utilisation combinée à celle de cellules souches dérivées du tissu adipeux. Cependant les résultats obtenus de cette association dans la régénération de défauts parodontaux chez le chien ne semblaient pas significativement supérieurs aux résultats obtenus en absence de traitement (Tobita et al., 2013). Le PRP peut également être utilisé comme stratégie thérapeutique supplémentaire pour améliorer le taux de réussite des procédures de revascularisation chez les chiens, par exemple son utilisation a été rapportée dans la prise en charge de nécrose de la pulpe de dents immatures (Stambolsky et al., 2016).

Les produits dérivés du sang sont également utilisés en médecine humaine pour aider à la greffe de gencives mais les résultats des études ne montrent pas un grand intérêt de l'ajout de PRGF(Lafzi et al., 2012). On constate cette même absence de résultats pour le traitement de la régression gingivale avec du PRP (Del Fabbro et al., 2011; Keceli et al., 2008).

En revanche, l'association de PRF avec des cellules souches mésenchymateuses issues du sang périphérique (PBMSCs) semble prometteuse, comme le suggère une étude (Sphoorthi Anup Belludi et al., 2021) démontrant une couverture de 60% de la racine dentaire. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats, car il s'agit seulement d'une étude de cas unique en matière de tentative thérapeutique.

C. Chirurgie viscérale

Les produits dérivés du sang sont encore assez peu utilisés dans la médecine et la chirurgie des tissus mous et peu d'études existent à ce sujet.

Par exemple, le PRP peut être utilisé comme traitement adjuvant dans la gestion des défauts de la paroi abdominale aboutissant à des hernies en pratique vétérinaire (ABOUELNASR et al., 2017). L'incorporation de PRP dans un tissu commercial en polyester/coton (Mosbah and Abouelnasr, 2015) utilisé pour réparer les défauts de la paroi abdominale a favorisé l'accumulation de tissu et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. De plus, cette approche a entraîné une diminution du taux de récurrence ainsi que de l'incidence des adhérences péritonéales postopératoires.

D. Reconstruction cutanée et tissulaire

1. Intérêt des produits dérivés du sang dans la gestion de plaies

L'utilisation de produits dérivés du sang en dermatologie repose sur l'apport qu'ils fournissent en facteurs de croissance, en cytokines et en chemokines permettant une accélération de la régénération tissulaire, en permettant le remodelage, une régulation de l'inflammation, sur la formation de tissus de granulation, en favorisant la formation de matrice et la réépithélialisation (Barrientos et al., 2008) en intervenant dans les différentes étapes de la cicatrisation (Figure 13).

En effet, en situation physiologique lorsque les tissus sont lésés les plaquettes sont activées et libèrent le contenu de leurs granules. Le PDGF et le TGF- β sont les facteurs de croissance les plus importants sur le site de la plaie au début du processus de cicatrisation. Ces facteurs de croissances libérés sur le site de l'inflammation sont chimiotactiques (Pierce et al., 1991) et vont donc attirer des cellules inflammatoires tels que des neutrophiles, des monocytes ou encore des macrophages, tout en ayant également un effet mitogène sur eux (Cromack et al., 1991).

Les plaquettes vont également former un caillot servant de matrice qui servira par la suite de support à la migration cellulaire. Le PDGF aura un rôle prépondérant dans la formation de celui-ci. En effet, dans un modèle expérimental d'un processus cicatrisation, il a été démontré qu'une seule dose de PDGF augmente le volume de la granulation tissulaire de 200 % après 7 jours (MUSTOE et al., 1991). De plus, le PDGF stimule la production de fibronectine favorisant la prolifération et la migration cellulaire lors de la guérison cutanée et en promouvant la contraction de la plaie et son remodelage (Margolis et al., 2001). Il promeut également l'angiogenèse (Dvorak et al., 1987)

Le TGF- β possède aussi des effets favorables : il a été démontré que son application inversait le déficit de cicatrisation en restaurant la résistance à la rupture de la plaie (Cromack et al., 1990).

Lors de la phase d'épithélialisation c'est cette fois le facteur de croissance épidermique (EGF) qui aura un rôle prépondérant en accélérant et en favorisant l'épithélialisation (Nanney, 1990).

Enfin, lors de la dernière phase de la cicatrisation des plaies, à la fois le FGF et le PDGF augmentent le temps de contraction et de remodelage (Sprugel et al., 1991; Stenberg et al., 1991).

D'autre part, la production de collagène est également importante dans la cicatrisation des plaies, et elle est initiée par les actions chimiotactiques et mitogènes des fibroblastes grâce au FGF.

En plus des facteurs de croissance, le PG et certains autres produits dérivés contiennent des protéines comme de la fibrine, de la fibronectine, de la vibronectine et de la thrombospondine. Ces molécules agissent comme molécules d'adhésion cellulaires ce qui permet la migration des cellules épithéliales nécessaire lors du processus de cicatrisation. On peut par ailleurs déjà noter que ces éléments vont également avoir la même importance sur les ostéoblastes ou encore les fibroblastes impliqués lors de la réparation musculaire et osseuse.

En ce qui concerne le contenu en molécules pro-inflammatoires des produits dérivés du sang, il faut garder en tête qu'une réponse inflammatoire excessive peut compromettre la réparation et la régénération cutanée. Ainsi, il serait théoriquement préférable d'opter pour des produits à faible teneur en leucocytes, comme les P-PRP ou encore le PRGF, car ces derniers libèrent plusieurs cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6. Cependant, il convient de noter qu'actuellement, il existe un manque d'études concluantes pour étayer cette affirmation (Nishiyama et al., 2016).

Un des autres intérêts possibles des produits dérivés du sang serait leurs propriétés bactériostatiques permettant de limiter les surinfections de la peau déjà fragilisée. Par exemple le L-PRP, du fait de sa concentration enrichie en leucocytes, posséderait une action antibactérienne le rendant candidat idéal pour le traitement des plaies et ulcères cutanés chroniques.

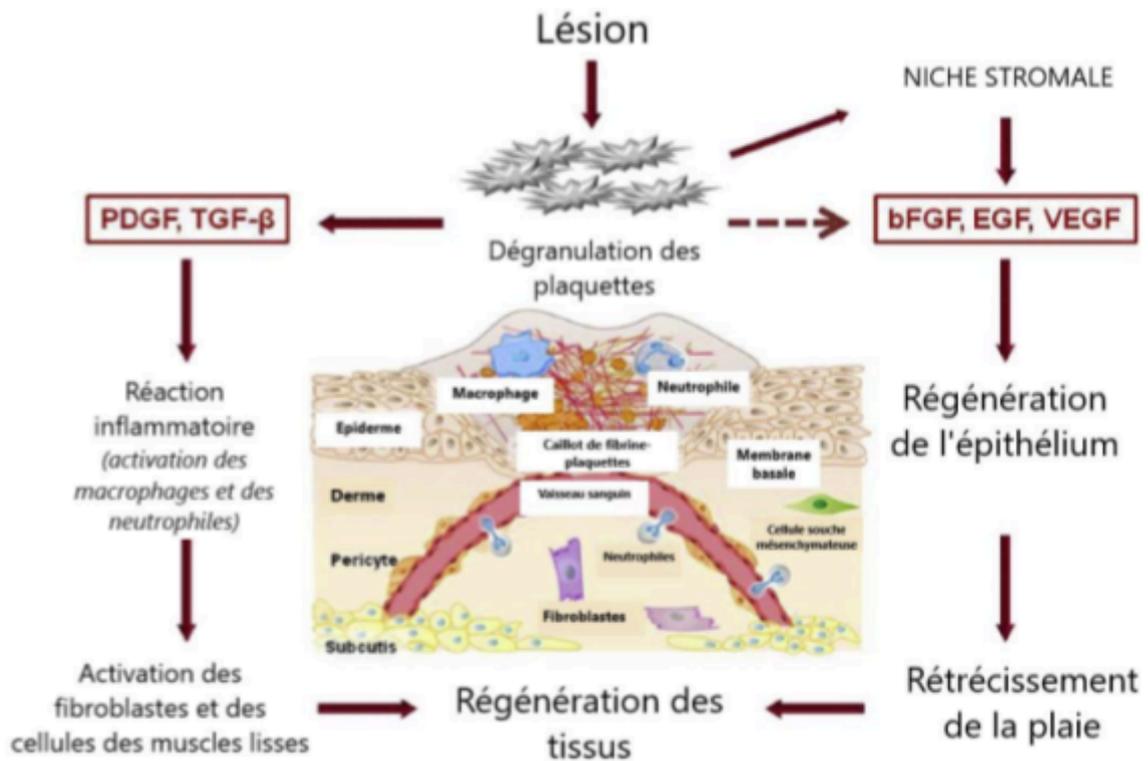


Figure 13 : Rôle des facteurs de croissance plaquettaire dans la cicatrisation (Desgouillons, 2021)

Au final, en utilisant des produits riches en facteurs de croissance, le but est d'améliorer la croissance cellulaire, la réparation, régénération et la production de collagène permettant ainsi de favoriser le processus naturel de cicatrisation.

2. Applications cliniques et résultats

Le traitement classique des plaies cutanées repose sur le débridement de celle-ci pour ne garder que les tissus sains et encore viables, une désinfection locale associée à des crèmes et selon les cas un traitement systémique à base d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires.

Les crèmes utilisées ont pour rôle d'hydrater la plaie, la rendre imperméable, l'émollier, certaines peuvent également comporter des antibiotiques. Elles n'ont donc pas un impact direct sur la rapidité de renouvellement cellulaire. Les produits dérivés du sang pourraient donc offrir cet avantage par rapport aux traitements locaux classiques.

Le PRP a également montré son intérêt dans la gestion de plaie de brûlures chez le chien permettant une accélération de la vitesse de guérison tout en réduisant les risques de complications associée à la brûlure (infections, hyperpigmentation, fragilité cutanée, apparence de la cicatrice,...) comme cela a été rapporté dans des cas cliniques (Lee et al., 2018).

En médecine vétérinaire les études disponibles se limitent souvent à des cas cliniques uniques mais il semblerait que le PRP améliorerait la vitesse de réparation cutanée en permettant une fermeture et une épithélisation de plaies étendues et profondes. Ils sont notamment intéressants pour traiter des ulcérations cutanées.

Des succès de leur association avec des cellules souches et/ou support 3D ont aussi été rapportés: par exemple succès de la fermeture d'une fistule oro-nasale récalcitrante chez un chat grâce à la combinaison de PRP de BM (Bone marrow aspirate) sur un support en polycaprolactone (Soares et al., 2018).



Figure 14 : Exemple de type de bandages mis en place après injection de PRP et évolution dans le temps (en jours) des plaies (Berni et al., 2021).

Les produits dérivés du sang sous forme solide, comme le PRF ou le PG, offrent une application plus pratique sur la plaie et peuvent également servir de pansement naturel tout en délivrant les facteurs de croissances et cytokines favorisant la guérison cellulaire, ce qui les rend particulièrement intéressants dans la gestion des plaies. Il existe même des kits commerciaux permettant la préparation de patch de PRP à placer directement sur la plaie (Ematik®).

Le PRP peut aussi être combiné à des “peaux artificielles” comme “Lando Artificial Dermal Regeneration matrix” pour promouvoir l’angiogenèse et accélérer la réparation cutanée de plaies (Li et al., 2022).

Le PRP peut notamment être utilisé en médecine humaine pour traiter les ulcères cutanés résistants, notamment ceux causés par le diabète, comme démontré par Suthar et son équipe (Suthar et al., 2017). Leur étude a montré qu'une combinaison d'injections sous-cutanées de PRP et d'applications topiques de PG favorise la guérison des lésions en moyenne en 8 semaines. Il faut cependant noter que cette étude n'a pas inclus de groupe témoin pour comparaison. Néanmoins d'autres études supportent ce résultat de l'utilisation du PG dans ces indications (Mazzucco et al., 2004).

De plus, l'utilisation de PG est associée à une amélioration de la qualité de vie grâce à une meilleure gestion de la douleur (Crovetti et al., 2004).

Un autre des avantages du PRP et du PG est qu'ils évitent le développement de tissus anormaux lors de la cicatrisation tels que des chéloïdes (Tambella et al., 2014). Ils permettent aussi une repousse des poils après guérison (Chung et al., 2015).

En considérant que la demi-vie des plaquettes est de 10 jours, il a été préconisé (Iacopetti et al., 2020) de renouveler l'application locale de PRP 2 semaines après la première application afin de favoriser la ré-épithélialisation et la contraction de la plaie.

L'utilisation du PRF injectable s'avère être une bonne alternative au PL dans toutes les conditions où il a été utilisé. De plus, il peut être utilisé à la place du caillot ou de la membrane de PRF dans la cicatrisation des plaies, notamment dans les situations où la plaie est large et nécessite une couverture uniforme importante, ce qui est difficilement possible avec le PL car il est moins malléable et plus ferme (Albanese et al., 2013).

E. En orthopédie

1. Régénération musculaire

Lors du traitement d'atteintes musculaires, il est conseillé de recourir à des formulations de PRP pauvres en leucocytes du fait de leurs propriétés pro-inflammatoires (Harmon, 2010). De plus, ils produisent également des radicaux libres et des espèces réactives d'oxygène et d'azote, pouvant endommager les cellules environnantes. Cependant aucune étude ne prouve l'effet délétère dans ces indications du L-PRP ou d'autres produits riches en globules blancs.

D'après des études menées sur des rats présentant des lésions musculaires, il a été observé que le PRP favorise plusieurs aspects de la réparation musculaire. Tout d'abord, il module la réponse inflammatoire en augmentant le recrutement des macrophages M2, ce qui stimule la régénération des tissus musculaires. De plus, il active les cellules satellites et augmente l'expression de divers facteurs régulateurs musculaires, ce qui favorise la formation de nouvelles fibres musculaires (Borrione et al., 2014; Cianforlini et al., 2015; Contreras-Muñoz et al., 2017; Dimauro et al., 2014; Gigante et al., 2012; Hammond et al., 2009; Li et al., 2016).

Le PRP atténue également les dommages mitochondriaux causés aux myocytes lors de lésions musculaires, améliorant ainsi leur système de défense antioxydant naturel (Martins et al., 2016) et les protégeant de l'apoptose (Dimauro et al., 2014; Tsai et al., 2018).

De plus, il limite le dépôt de collagène de type 1 et réduit la fibrose, ce qui contribue à une récupération musculaire plus efficace (Cianforlini et al., 2015; Contreras-Muñoz et al., 2017; Cunha et al., 2014; Denapoli et al., 2016; Gigante et al., 2012; Li et al., 2016).

Enfin, le PRP favorise l'angiogenèse, ce qui peut accélérer la récupération fonctionnelle des muscles blessés (Contreras-Muñoz et al., 2017; Denapoli et al., 2016; Hammond et al., 2009; Tsai et al., 2018).

Le PRP permettrait de diminuer l'inflammation, réduire la cicatrice de fibrose et favoriserait ainsi la réparation du parenchyme lors de lésions musculaires

(Bernuzzi and Petraglia, 2014; Bubnov et al., 2013; López et al., 2019; Punduk et al., 2016). Cependant ces études manquent en général de significativité statistique ce qui ne permet pas une conclusion certaine sur l'intérêt du PRP lors de traumatisme musculaire (Andia and Abate, 2018, 2015; Grassi et al., 2018; Scully et al., 2018; Sheth et al., 2018).

En médecine humaine, le PRP permettrait un retour plus rapide des fonctions après déchirure musculaire (Hamid et al., 2014; Rossi et al., 2017); (Khan and Bedi, 2015); (Keene et al., 2016). Cependant une méta-analyse plus récente (Grassi et al., 2018) tend à contredire ces résultats en concluant que le niveau de preuve apportée par ces études est trop faible pour conclure à un bénéfice du PRP en termes de douleur, de fonction, de retour au sport et de récurrence.

2. Régénération tendineuse et ligamentaire

L'intérêt du PRP dans le traitement de tendinopathies réside dans ses effets anaboliques tels que l'augmentation de l'expression des gènes du collagène, il favorise la migration cellulaire et la production de matrice extra cellulaire et l'angiogenèse. Il induit également la prolifération et la différenciation des ténocytes et des cellules souches tendineuses.

Dans leur étude (Ho et al., 2015), Ho et son équipe ont évalué l'intérêt d'une injection unique de PRP dans le traitement d'une tendinopathie du muscle infra-épineux chez 10 chiens. L'expérience ne présentant pas de groupe contrôle il est difficile de conclure sur le réel effet du PRP mais les résultats montraient un effet assez moindre de celui-ci avec seulement 40 % des chiens qui ont présenté une amélioration subjective (évaluation par les propriétaires) et 60 % ayant manifesté une amélioration de l'hétérogénéité et l'échogénicité du tendon. Cependant il n'y a pas eu de changements significatifs des forces de réaction de la démarche 6 semaines après le traitement.

Dans le cas de la gestion des affections des ligaments croisés, le placement d'un support collagène-PRP dans un défaut central créé chirurgicalement du LCA permet de stimuler la guérison de celui-ci histologiquement et biomécaniquement (Murray et al., 2006). Cependant la tentative d'utilisation d'un support associant du collagène et du PRP pour prévenir l'évolution d'une rupture partielle vers une rupture totale ne semble pas efficace (Sample et al., 2018).

L'utilisation du PRGF en tant que traitement adjuvant lors de chirurgies d'avancement de la tubérosité tibiale n'a pas montré un grand intérêt en termes de score de boiterie et de degré d'ossification postopératoire (Valiño-Cultelli et al., 2021).

De multiples injections intra-articulaires de P-PRP permettent de réduire la douleur, améliorent l'utilisation fonctionnelle des membres et favorisent la réparation des ligaments, mais ne semblent pas favoriser la cicatrisation méniscale et diminuer la progression de l'arthrose (Cook et al., 2016).

3. Régénération osseuse

a) Physiologie

La régénération osseuse s'appuie sur 3 mécanismes : ostéoconduction, ostéoinduction et ostéogenèse, lesquels sont influencés par des facteurs de croissance tels que le PDGF (Figure 15).

L'ostéogenèse se caractérise sur la capacité à produire du nouvel os et est déterminée par la présence de cellules ostéoprogénitrices et de cellules précurseurs ostéogéniques.

L'ostéoinduction est la capacité à stimuler les cellules souches à se différencier en cellules matures grâce à la stimulation par des facteurs de croissance locaux tels que le PDGF et le TGF- β (Kalfas, 2001; Solheim, 1998).

Enfin l'ostéoconduction est la capacité à servir de support sur lequel les cellules osseuses peuvent migrer, s'attacher, croître et se diviser.

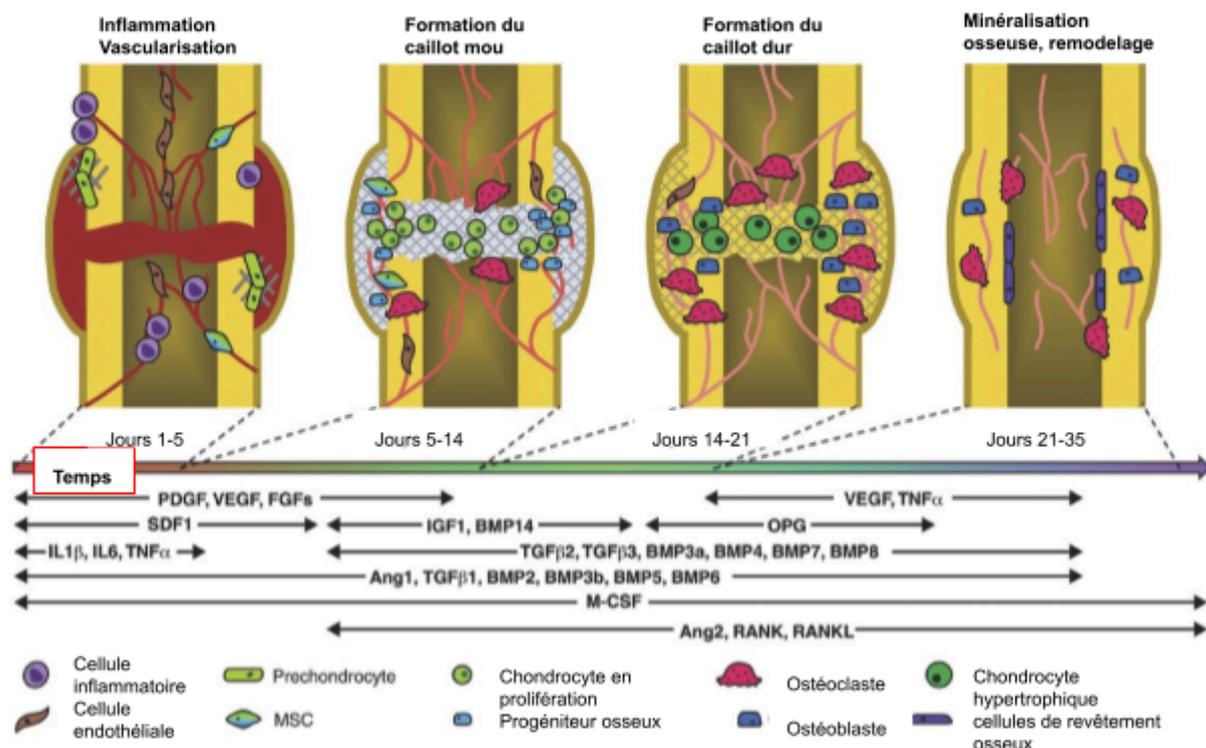


Figure 15 : Cytokines et facteurs de croissance plaquettaires intervenant lors de la régénération osseuse (Chen, 2016)

b) Intérêt des produits dérivés du sang

(1) Dans la prise en charge de fractures et autres défauts osseux

(a) Usage seul

Le PRP et le PRGF ont montré leur intérêt clinique dans la prise en charge de fracture en accélérant la guérison osseuse (Andersen et al., 2021; López et al., 2019). En médecine humaine, des études ont montré une amélioration de la cicatrisation et de la régénération osseuse grâce à l'utilisation de PRP notamment en adjonction avec des biomatériaux (hydroxyapatite, greffon osseux,...) ou encore sous sa forme activée PG (Wang and Avila, 2007).

Le PRP peut également être utilisé en combinaison avec des méthodes de fixation squelettique externe pour gérer les fractures osseuses traumatiques aiguës chez les chiens (López et al., 2019).

Cependant d'autres études tendent à prouver que le PRP n'est pas suffisamment efficace dans la réparation osseuse. La raison évoquée pouvant expliquer ce manque d'effet est que les facteurs de croissance sont rapidement libérés une fois le PRP implanté. Or la cicatrisation osseuse prend de 4 à 6 semaines, leur effet n'est donc pas suffisant dans le temps (Fernandes and Yang, 2016). Ainsi il serait préférable d'utiliser des produits dérivés du sang permettant une libération dans les temps de ces facteurs, ou de renouveler les injections. Pour contourner ce problème, des études cherchent des moyens de délivrer le PRP de manière à maintenir les facteurs de croissance actifs pendant cette période critique en les couplant notamment à des billes ou encore des capsules d'alginate (Lu et al., 2008). Ces dernières semblent plus prometteuses car elles ont permis d'obtenir une concentration plus constante et plus élevée en facteurs de croissance par rapport aux billes. Cette libération pouvait se prolonger jusqu'à 21 jours.

On peut cependant noter que certaines études rapportent des effets secondaires à l'utilisation du PRGF et du PRP sur le site de la fracture : un gonflement et un oedème important dans les premiers jours postopératoires, provoquant de la douleur, de la chaleur et une hyperhémie de la zone (López et al., 2019; Martínez et al., 2015). Cependant la guérison semblait plus rapide comparé à celle du groupe contrôle.

Le PG offre différents avantages (Lin, 2022) dans la gestion de défauts osseux et de non-unions. Du fait de sa structure en gel il peut facilement être directement appliqué sur le site d'intérêt et remplir en totalité les défauts de l'os. Cette structure gélifiée permet également d'assurer un rôle de support dans lequel les cellules peuvent migrer et se développer. Sa composition riche en facteurs de croissance lui permet de promouvoir la guérison et la régénération osseuse.

Dans son étude, Souza (Souza et al., 2012) a montré le potentiel ostéo-régénératif du PG en comblement d'un site d'ostéotomie du radius chez des chiens. A 60 jours, le score médian de cicatrisation (valeurs radiographiques et densitométriques) dans le groupe traité était significativement meilleur que chez le contrôle. L'évaluation histologique a montré une cicatrisation osseuse avancée à 60 jours dans le groupe PRP et des signes de retard de consolidation dans le groupe témoin.

Enfin, le PL peut améliorer la structure des greffons osseux auxquels il peut être mélangé ce qui permet de donner la forme souhaitée à ce dernier et un comblement optimal de la zone d'intérêt.

(b) Usage associé à des supports et/ou des cellules souches

Les greffes osseuses sont largement utilisées pour le traitement des fractures, pour surmonter les défauts de continuité osseuse et pour améliorer diverses fusions. Les matériaux de greffe osseuse peuvent être mélangés à des produits dérivés du sang pour améliorer leurs caractéristiques et performances notamment en enrichissant le milieu en facteurs de croissance.

Ainsi par exemple les produits dérivés du sang peuvent être combinés à de l'hydroxyapatite, des greffons osseux autologues, un support de phosphate tricalcique ou d'autres biomatériaux comme du collagène ou de l'os déminéralisé ("Demineralized bone matrix" (DBM)) (Lieberman et al., 2002; Siebrecht et al., 2002; Velich et al., 2004). Ces supports permettent de soutenir le processus d'ostéoconduction en permettant la vascularisation et la migration cellulaire. Cependant les résultats obtenus avec ces supports sont très hétérogènes.

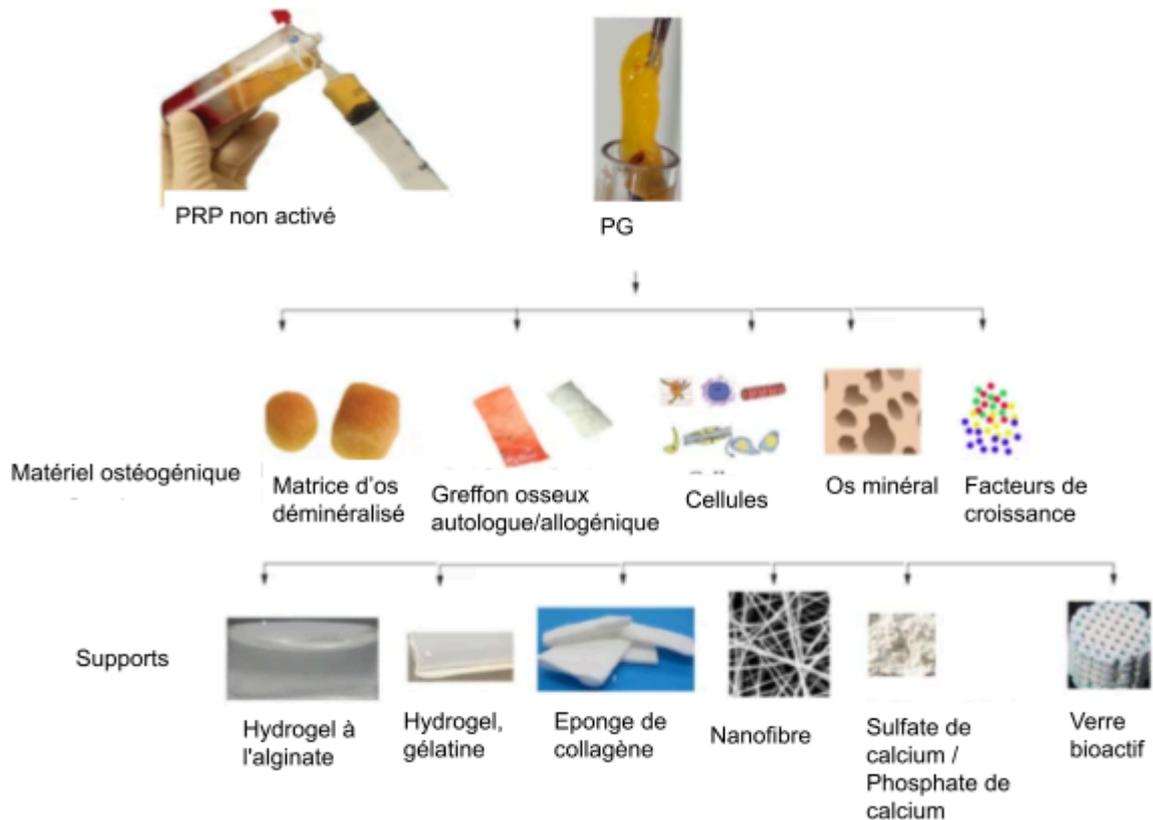


Figure 16 : Exemple de supports (“scaffold”) de greffes osseuses associant des produits dérivés du sang et des cellules souches (Fernandes and Yang, 2016)

Le PRP peut également servir de traitement adjuvant aux cellules souches en leur servant de support, notamment sous forme activé en PG (Dehghan et al., 2015; M et al., 2002) ou en combinaison avec un des supports évoqué précédemment, dans le comblement des défauts osseux (Figure 16). Cette association permet ainsi la vasculogenèse dans le tissu osseux néoformé et accélérant le processus de guérison (Shafieian et al., 2017b, 2017a) via les différents facteurs de croissance libérés entraînant prolifération, migration et différenciation des cellules souches (Figure 17). En effet, l’usage des cellules souches est limité par la nécessité de la présence de ces facteurs de croissances pour qu’elles puissent croître et se développer, d’où l’intérêt de leur association avec des produits dérivés du sang.

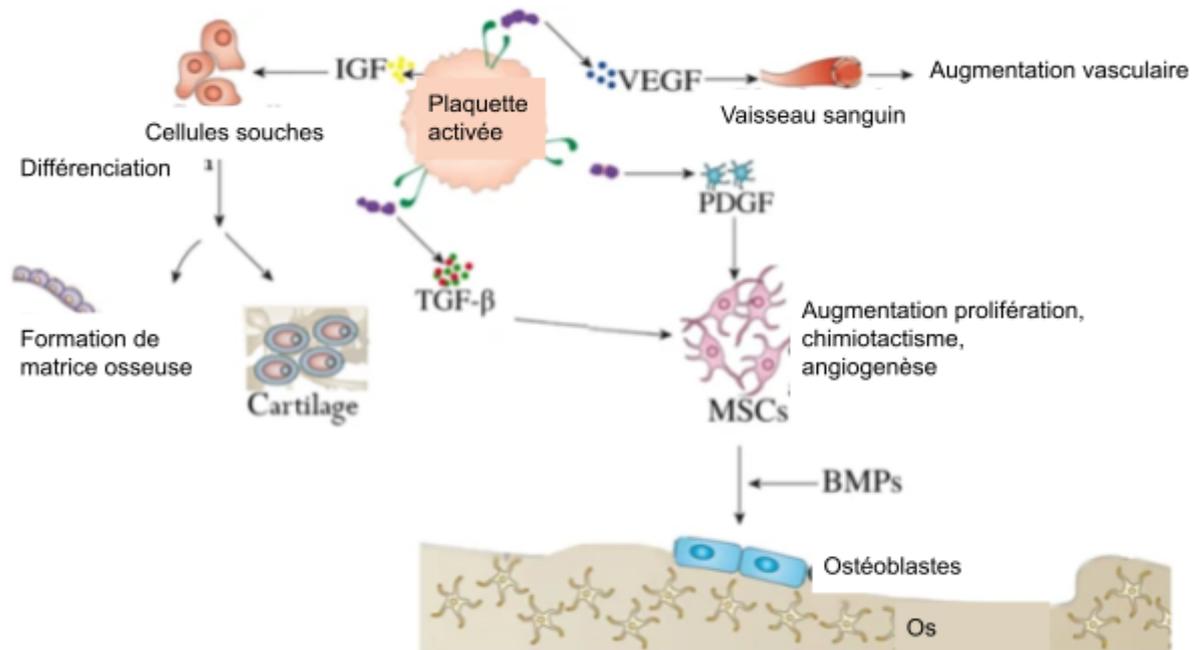


Figure 17 : Effets des produits riches en plaquettes sur les cellules souches dans la réparation osseuse (Fernandes and Yang, 2016)

Une revue (Kanitkar et al., 2011) répertoriant 39 études concernant l’usage des MSCs associé à du PRP dans le traitement de fractures et de non-union osseuses conclut que ces deux produits utilisés individuellement ou combinés, favorisent significativement la réparation des fractures et des non-unions, ainsi que la cicatrisation des plaies. Comme évoqué dans les parties précédentes, cette combinaison a été rapportée comme efficace en implantologie avec élévation sinusale (Filho Cerruti et al., 2007).

De même l’association du PRP avec des cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux (ADSC) a donné de bon résultats. Par exemple leur ensemencement dans des granules de biocéramique phosphocalcique biphasique (HA/TCP) pour la gestion des défauts osseux alvéolaires chirurgicaux chez le chien promouvait plus efficacement de la régénération osseuse que lorsque seul le PRP était utilisé (Shafieian et al., 2017a).

Des études *in vitro* ont confirmé que l’ajout de PRP peut améliorer la minéralisation et la capacité de prolifération des cellules souches

mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux incubées avec ce même type de granules HA/TCP (Shafieian et al., 2017b).

Du sang total peut également être utilisé comme dans une étude pilote (Balaguer et al., 2018) sur l'utilisation de sang total autologue associé à des microparticules microporeuses de "BCP" (60% hydroxyapatite et 40% phosphate tricalcique) dans la gestion de défauts osseux : cette association est nommée "BRB" ("Blood for Reconstruction of Bone") (Figure 18).

L'étude portait sur deux modèles de défauts osseux créés chirurgicalement chez 22 beagles. Le premier modèle concernait huit chiens ayant subi des perforations cylindriques dans leurs condyles fémoraux : l'un de leurs membres recevait du BRB tandis que l'autre recevait du BCP.

Le second modèle concernait dix chiens, chez lesquels un segment de l'ulna a été retiré puis comblé soit avec du BRB (6 chiens) soit avec un greffon osseux autologue (4 chiens).

Dans le premier modèle les deux groupes ont obtenu une intégration complète des implants avec une continuité entre l'os d'origine et l'os nouvellement formé. Cependant, le BRB conduit à une quantité d'os mature légèrement et significativement supérieure par rapport aux microparticules de BCP seules.

De même dans le second modèle la reconstruction était complète dans les deux groupes. Les analyses tomographiques et histologiques ont montré que le BRB induit la formation d'un os cortical épais avec un canal médullaire central. Après un mois, une régénération osseuse corticale était déjà visible, et après six mois, les implants BRB étaient remplis de façon uniforme par une vascularisation fonctionnelle. Ces résultats suggèrent que le BRB présente de bonnes propriétés ostéoconductrices et favorise l'angiogenèse, ainsi que la régénération de la moelle osseuse. Comparativement, l'autogreffe a montré une régénération osseuse moins satisfaisante avec un tissu adipeux nécrotique et une activité hématopoïétique faible.

En conclusion, le BRB s'est révélé efficace pour induire la reconstruction osseuse, suggérant qu'il pourrait être une alternative prometteuse à l'autogreffe pour réparer les grands défauts osseux. Ce produit possède l'avantage d'être facile à manipuler et à préparer contrairement aux produits dérivés du sang qui demandent plusieurs étapes de préparation.

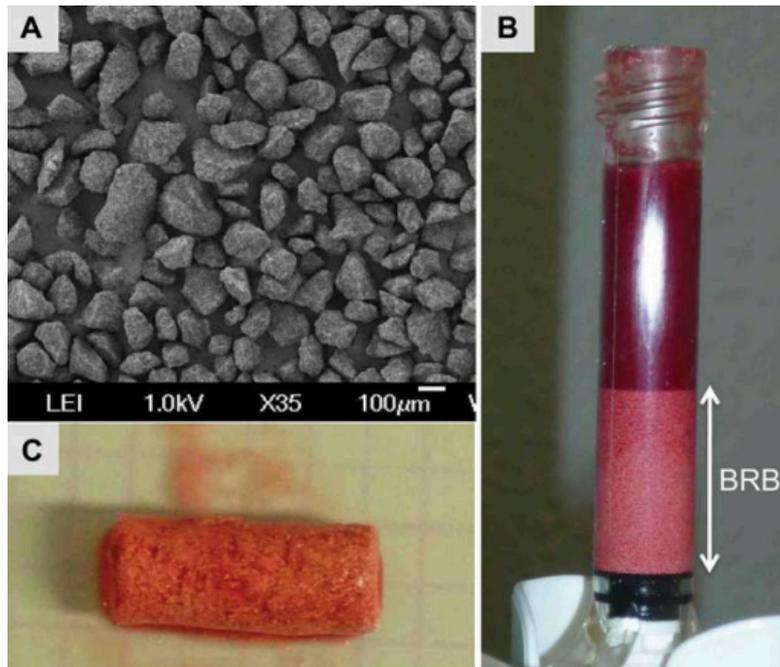


Figure 18 : Association de caillot sanguin avec un biomatériau dans la gestion de défauts osseux (A) Particules de BCP (60% hydroxyapatite et 40% phosphate tricalcique) de 80 à 200 μm en microscopie électronique à balayage. (B) Le biomatériau caillot sanguin/BCP (BRB) est obtenu en laissant tomber des microparticules de BCP dans le sang et en les laissant se tasser spontanément pendant la coagulation (10 min). (C) Photographie d'un implant final obtenu après extrusion et découpe du caillot exempt de BCP. (Balaguer et al., 2018)

(2) Dans la prise en charge de hernie discale

En chirurgie de fusion vertébrale (spondylodèse), le PRP et le PG pourrait accélérer la consolidation des matériaux de greffe et augmenter la stabilisation de la structure (Castro, 2004). Cependant les résultats cliniques obtenus sont encore discutables par exemple dans le cas de fusion rachidienne (Stammers et al., 2009). Ainsi dans leur étude, Feiz-Erfan et son équipe (Feiz-Erfan et al., 2007) notent que le PRP associé à un greffon osseux allogénique permet des taux de fusion améliorés (contrôle radiographique 2 ans après) dans le cas d'une spondylodèse dans un contexte de maladie dégénérative du disque alors que dans un contexte de hernie discale souple aucun bénéfice n'avait été constaté.

Au contraire, une autre étude (Weiner and Walker, 2003) rapporte des résultats inférieurs de fusion lombaire lorsque que le greffon osseux était associé à du PRP que lorsqu'il était utilisé seul.

4. Régénération cartilagineuse

a) Traitement des atteintes cartilagineuses

Le PRP a une action anti-inflammatoire (Bendinelli et al., 2010b) pouvant aider à la régénération du cartilage articulaire : une fois activé il réduit l'activité transactivatrice de NF- κ B, régulateur essentiel du processus inflammatoire, et a diminué l'expression des gènes cibles COX-2 et CXCR4 dans les chondrocytes.

De nombreuses études en médecine humaine tendent à montrer l'intérêt de l'injection de PRP sur le court terme dans le cas de dégénérescence du cartilage (Filardo et al., 2015).

Une revue (Sermer et al., 2015) existe sur l'utilisation du PRP associé à des supports variés (collagène, gélatine, PRP activé en gel (PL) pour servir directement de support,...) pour la réparation de défauts cartilagineux créés chirurgicalement. Elle rapporte que sur 14 études se basant sur des modèles animaux, 10 ont eu un effet positif (que cela soit histologiquement, macroscopiquement, cliniquement ou biochimiquement), 2 ne rapportent aucun effet significatif et 2 études rapportent des effets au contraire négatifs. Le PRP associé à un support, ou directement le PL, semble donc prometteur dans la gestion d'atteintes cartilagineuses. Cependant du fait de la grande variabilité des préparations et des supports utilisés et administration des PRP il est difficilement possible de comparer quels supports sont les plus efficaces.

Une étude (Kazemi and Fakhrijou, 2015) rapporte une efficacité similaire du PRF par rapport au PRP dans la réparation du cartilage articulaire du grasset chez le chien.

Les produits dérivés du sang peuvent également être combinés à des cellules souches pour augmenter leur potentiel régénératif. Par exemple, une étude prospective menée par Koh et son équipe (Koh et al., 2014) sur l'utilisation des MSC en conjonction avec du PRP dans la régénération du cartilage chez des patients ayant subi une ostéotomie tibiale pour diverses malformations osseuses a montré des résultats plus prometteurs en termes de soulagement de la douleur et de

régénération du cartilage par rapport à l'utilisation isolée du PRP (Figure 19). Cependant, l'absence d'un groupe témoin négatif rend difficile la détermination de l'efficacité de ces traitements seuls.

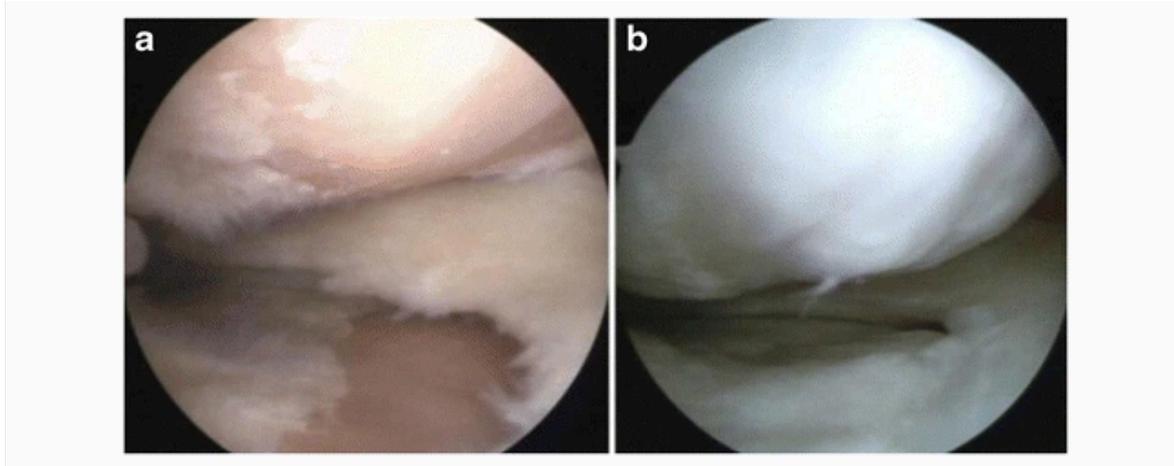


Figure 19 : Images d'arthroscopie d'atteinte cartilagineuse du grasset avant et après traitement à l'aide de MSC et de PRP (A) Lors de la première arthroscopie, une éburrination des surfaces articulaires a été constatée. (B) Des changements marqués dans les défauts du cartilage du condyle fémoral médial sont montrés. La surface articulaire présente une couverture uniforme en fibrocartilage 17 mois après l'opération (Koh et al., 2014)

b) Arthrose

(1) Physiopathologie de l'arthrose

L'arthrose est une maladie articulaire chronique se caractérisant par une destruction progressive du cartilage entraînant douleur et perte de mobilité. La pathogénie de l'arthrose repose sur un déséquilibre entre le catabolisme augmenté de la matrice articulaire qui ne peut plus être compensée par l'anabolisme physiologique. Une inflammation en résulte et des changements au niveau de l'os sous chondral, du liquide synovial et du cartilage articulaire se produisent.

Lors de l'arthrose l'inflammation débute par la sécrétion par les tissus de cytokines pro-inflammatoires comme de l'IL-1 β et du TNF- α (Kapoor et al., 2011).

Ces dernières promeuvent l'inflammation synoviale et la libération par les chondrocytes de métalloprotéinases (MMP 1, MMP 3 et MMP13), d'Aggrécane (ADAMTS-4 et 5), d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), de la prostaglandine

(PGE2) et de cytokines comme les IL-6 et IL-8 et la cyclooxygénase 2 (COX-2) (Figure 20).

L'interleukine 1 β (IL-1 β) agit via deux types de récepteurs distincts. Le récepteur de type I favorise l'activité inflammatoire en déclenchant une cascade de signaux internes, tandis que le récepteur de type II agit comme un antagoniste en entrant en compétition avec le récepteur de type I. En effet, lorsque l'IL-1 β se lie au récepteur de type II celui-ci ne transmet aucun signal intracellulaire, modulant ainsi l'activité inflammatoire de l'IL-1 β .

Le blocage du récepteur de type I réduit l'activité des enzymes destructrices (MMP et ADAMTS) et des cytokines pro-inflammatoires impliquées dans l'arthrose (Frisbie, 2015). L'IL-1Ra, une protéine naturelle produite par diverses cellules telles que les chondrocytes, les monocytes et les fibroblastes en réponse à l'inflammation, agit en tant qu'antagoniste en se liant aux deux types de récepteurs (Arend and Leung, 1994; Dinarello and Thompson, 1991; Palmer et al., 2002; Seitz et al., 1994). Toutefois, sa concentration est généralement insuffisante dans le contexte de l'arthrose pour exercer un effet anti-inflammatoire significatif par elle-même. En effet pour bloquer efficacement les récepteurs d'IL-1 il faut des concentrations 10 à 1 000 fois supérieures d'IL-1Ra (Firestein et al., 1994).

Ainsi différents produits dérivés du sang ont été développés pour apporter cet élément en plus grande quantité : c'est le cas de l'APS et de l'ACS.

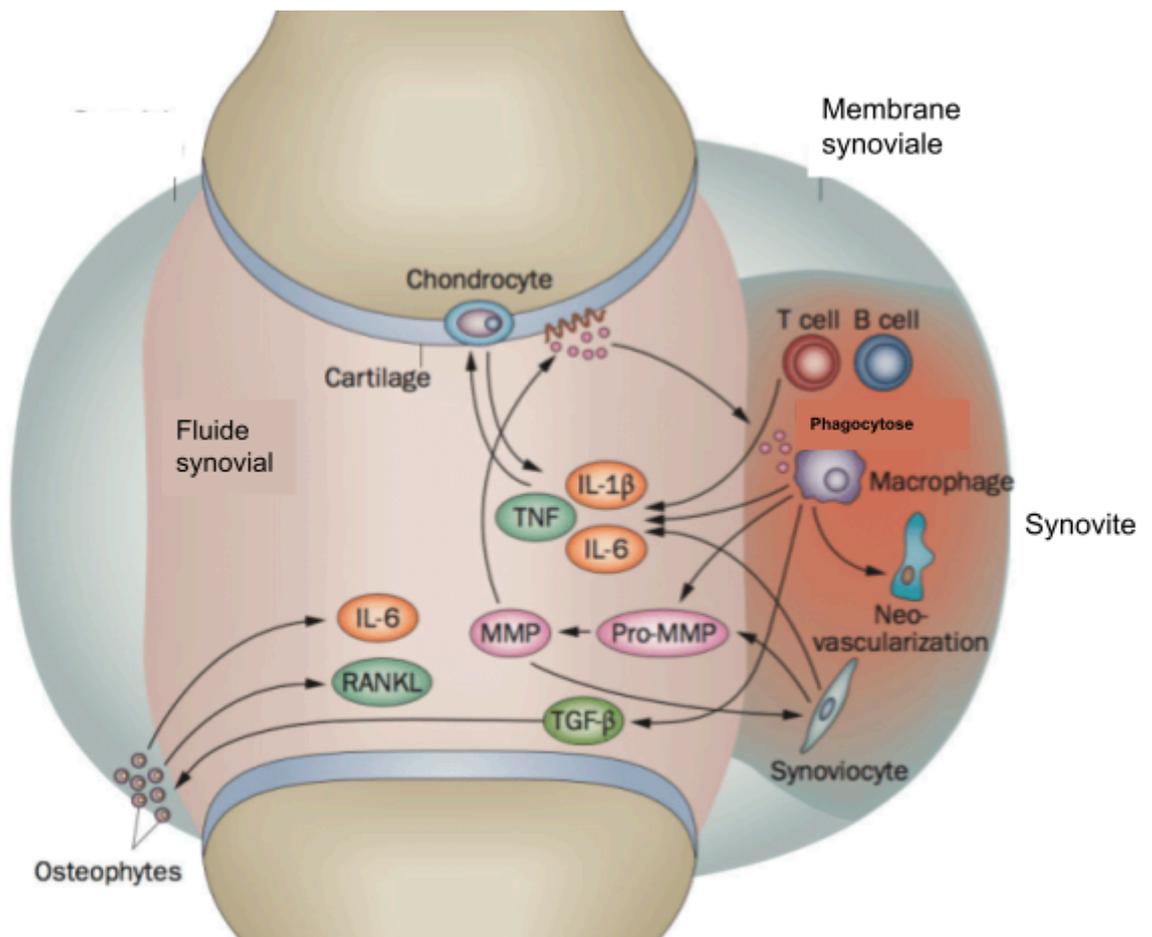


Figure 20 : Représentation schématique des mécanismes impliqués dans l'arthrose. Au cours de l'arthrose, des cytokines pro inflammatoires sont exprimées par les chondrocytes et autres types cellulaires articulaires. Ces cytokines vont participer à la réquisition de cellules immunitaires et aboutir à une inflammation généralisée qui amplifie la dégradation du cartilage (Chevalier et al., 2013)

(2) Application des produits dérivés du sang sur la gestion de l'arthrose

Le PRP est aujourd'hui considéré comme un traitement prometteur de l'arthrose pour plusieurs raisons. Il inhibe l'apoptose des chondrocytes, favorise le remodelage osseux et vasculaire, module l'inflammation et stimule la synthèse de collagène. Les études indiquent que le PRP semble non seulement plus efficace aux stades précoces de l'arthrose, mais qu'il offre aussi des bienfaits à tous les stades (Cook and Smith, 2018). Les injections de PRP dans les articulations arthrosiques entraînent une augmentation de la prolifération des chondrocytes grâce à l'action des facteurs de croissance du PRP, en particulier le FGF-2. De plus, le PRP stimule la régénération de la matrice extracellulaire en favorisant la production de collagène de type II et de protéoglycane via le TGF Beta. La production de protéoglycane est également stimulée par le PDGF, tandis que l'IGF 1 stimule la production de collagène de type II . Enfin, des chimiokines et certains facteurs de croissance contenus dans le PRP, tels que VEGF, PDGF, TGF- β 1, favorisent la migration cellulaire et l'angiogenèse.

En médecine humaine, les revues concernant l'utilisation de PRP dans le traitement de l'arthrose du genou et de la hanche suggèrent un bénéfice sur les symptômes à court terme (maximum jusqu'à un an). Cet effet est plus significatif chez les patients plus jeunes présentant une atteinte moins avancée. Les études indiquent que trois injections semblent offrir de meilleurs résultats cliniques (Bennell KL, 2017; Görmeli et al., 2015). Cependant, il n'existe pas d'études sur les effets du PRP sur la récupération structurelle de l'articulation arthrosique.

Ainsi, différentes études en médecine humaine tendent à montrer l'efficacité sur la mobilité et la gestion de la douleur grâce à l'injection de PRP dans l'articulation arthrosique (Guillibert et al., 2019). Cependant, il est aujourd'hui très difficile de conclure si l'injection de PRP apporte un réel bénéfice dans le traitement de l'arthrose. En effet, les études sont contradictoires à ce sujet. Si certaines constatent un meilleur effet du PRP par rapport à l'acide hyaluronique (Cerza et al., 2012; Custers et al., 2020; Görmeli et al., 2015), d'autres constatent au contraire que ces deux produits ont en fait une efficacité similaire (Franklin and Cook, 2013).

En médecine vétérinaire, on observe une réponse variable à l'injection intra-articulaire chez les chevaux, certains montrent une réduction de la boiterie et de l'effusion articulaire (Carmona et al., 2007; Mirza et al., 2016). Chez les chiens, elle a un effet antidouleur qui se manifeste plus lentement mais qui est similaire à l'effet d'une injection de corticostéroïdes, avec une amélioration significative des scores de boiterie et de douleur après 12 semaines post injection (Fahie et al., 2013; Venator et al., 2020).

Concernant les injections intra-articulaires de PRP il faudrait prioriser des formulations pauvres en leucocytes et sans globules rouges car ces deux éléments génèrent des apoptoses et la production de médiateurs pro-inflammatoires (Braun et al., 2014).

Il serait également plus intéressant d'injecter le PRP sous sa forme activée et donc de PG afin de confiner l'action du PRP à la cavité articulaire en s'assurant que les éléments de signalisation sont libérés au bon endroit (Andia and Maffulli, 2013).

Il n'y a à ce jour pas de consensus concernant le nombre d'injections intra-articulaires de PRP nécessaires afin d'obtenir une efficacité optimale. Selon certaines études il faudrait faire une injection hebdomadaire pendant 3-5 semaines (Charoussat et al., 2014). Néanmoins en général la première injection est la plus efficace puis l'effet diminue avec le nombre d'injections (Andia and Maffulli, 2013).

L'association du PRP avec des cellules souches mésenchymateuses a révélé des effets positifs sur la protection du cartilage chez des chiens ayant une incision de leur ligament croisé crânial afin de provoquer un processus arthrosique (Yun et al., 2016). Les résultats ont révélé une meilleure composition de la matrice extracellulaire, une réduction des symptômes de boiterie, une augmentation de la force des cartilages articulaires, et une amélioration des marqueurs inflammatoires. Les gènes liés à la matrice extracellulaire ont été stimulés, tandis que les cytokines inflammatoires ont été réduites. Les traitements PRP et MSC seuls ont produit des résultats similaires, avec parfois une efficacité accrue lorsqu'ils étaient combinés.

Un avantage du PRGF est que son injection intra-articulaire augmente la sécrétion d'acide hyaluronique dans le cartilage arthrosique contrairement au PPP (Anitua et al., 2007).

Cependant une étude (Cuervo et al., 2014) comparant l'efficacité de ce produit à celle de cellules souches aMSCs (adipose derived mesenchymal stem cells) a remarqué une meilleure efficacité sur le long terme de ces dernières sur la douleur et sur l'amélioration des fonctions physiques comparée à celle du PRGF.

Comme expliqué précédemment, l'Autologous Conditioned Serum (ACS) et l'Autologous Protein Solution (APS) ont été développés afin de posséder une concentration importante en cytokines anti-inflammatoires et notamment en IL-1Ra.

Ces deux produits réduisent significativement l'expression de l'IL-1 β et du TNF- α , tout en montrant une tendance à augmenter l'expression de l'agrégation de l'ACAN (protéoglycane majeur du cartilage articulaire) et du collagène de type II dans le cartilage. Dans la synovie, ces traitements régulent positivement l'expression génique de l'IL-10 et réduisent significativement la libération de PGE2. Bien que les cytokines présentes dans ces hémodérivés soient différentes, leur effet global dans un modèle de co-culture semble similaire.(Velloso Alvarez et al., 2020)

Une revue (Camargo Garbin and Morris, 2021) s'est attelée à comparer ces deux produits dans le traitement de l'arthrose. L'APS semblerait prometteur dans la gestion de la douleur et de l'amélioration de la locomotion. Ainsi, il a été montré qu'une injection intra-articulaire d'APS permettait une réduction des signes cliniques de douleur et de boiterie chez les chiens à 12 semaines (Wanstrath et al., 2016) et chez les chevaux à 14 jours et 12 semaines selon l'évaluation du propriétaire (Bertone et al., 2014).

L'ACS quant à lui permettrait une amélioration de la boiterie, une amélioration qualitative de la densité du liquide synovial tout en limitant l'érosion du cartilage (Frisbie et al., 2007; Lasarzik et al., 2018). Dans une étude (Weinberger, 2008) menée sur 262 chevaux atteints d'arthrose récalcitrante aux traitements classiques (injections intra-articulaires de glucocorticoïdes et/ou d'acide hyaluronique) 178 répondaient à l'injection d'ACS avec disparition de la boiterie en 12 semaines.

Ainsi la revue conclut (Camargo Garbin and Morris, 2021) qu'il n'existe à l'heure actuelle pas de preuves suffisantes pour soutenir la supériorité de l'APS par rapport à l'ACS. Cependant ce premier produit pourrait être intéressant à privilégier du fait de sa plus grande facilité de préparation : il est en effet plus rapide à préparer, ne requiert pas d'incubation et aucun équipement spécifique n'est nécessaire. Dans

tous les cas, il est recommandé de réaliser plusieurs injections intra-articulaires dans le temps afin de prolonger la présence, et donc l'action, des cytokines dans l'espace intra-articulaire (Auw Yang et al., 2008). En effet, étant donné que l'IL-1Ra a une demi-vie courte de 4 à 6 heures et que l'ACS libère ses facteurs de croissance en 6 heures, la fenêtre thérapeutique pour la prise en charge de l'arthrose est donc relativement limitée (Moser, 2010).

La revue note cependant que l'inhibition de l'IL-1Ra dans les cas chroniques d'arthrose sévère pourrait ne pas suffire à améliorer le résultat clinique. Ces traitements semblent en revanche plus performants lorsque la maladie a été identifiée précocement.

Conclusion

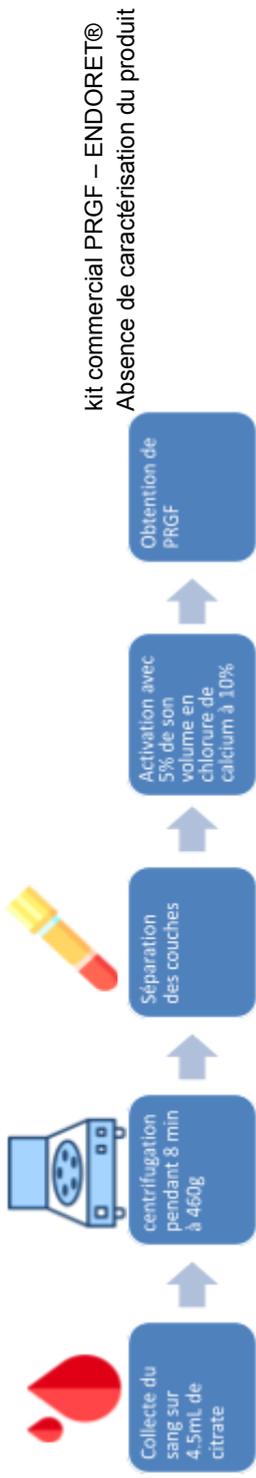
L'intérêt des produits dérivés du sang réside principalement dans leur concentration élevée de facteurs de croissance et de cytokines, notamment présentes dans les plaquettes. Ces composants essentiels jouent un rôle déterminant dans l'accélération des processus de guérison naturels de l'organisme, en agissant spécifiquement sur des fonctions biologiques clés telles que l'inflammation et la régénération tissulaire. Cette capacité offre des perspectives thérapeutiques prometteuses. De plus, certains de ces produits, comme l'Autologous Conditioned Serum (ACS), sont spécialement formulés pour enrichir certaines cytokines ciblées, telles que l'IL-1Ra, visant ainsi à traiter des affections spécifiques comme l'arthrose.

Cependant il est aujourd'hui difficile de juger de la réelle efficacité thérapeutique de ces produits. En effet, la variabilité des protocoles d'obtention, la confusion terminologique, et le manque de standardisation posent d'importants défis à l'évaluation et à la comparaison des résultats entre différentes études. Cette situation est exacerbée par une littérature abondante mais souvent contradictoire concernant le Plasma Riche en Plaquettes (PRP) et d'autres produits similaires, reflétant ainsi la diversité des techniques de préparation et des applications cliniques possibles.

Pour surmonter ces défis, il est impératif de poursuivre les recherches dans ce domaine afin de standardiser les méthodes de préparation, d'affiner la classification des produits dérivés du sang, et de développer des lignes directrices claires pour leur utilisation en médecine vétérinaire. Une telle démarche est essentielle pour optimiser leur efficacité thérapeutique, garantir une utilisation basée sur des preuves solides, et améliorer la prise en charge des animaux.

Annexes

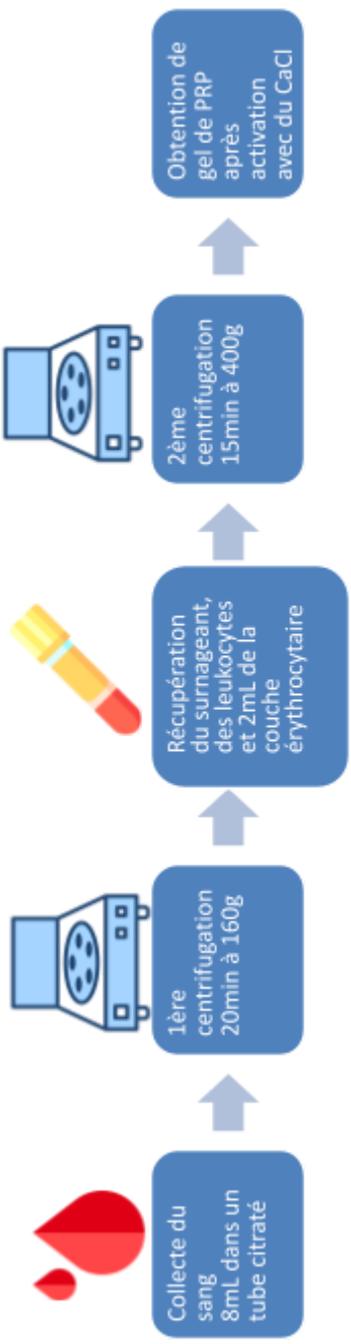
Étude	But	Matériel	Résultats	Limites
<p>Hip Osteoarthritis in Dogs: A Randomized Study Using Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue and Plasma Rich in Growth Factors (Cuervo et al., 2014) 39 chiens Traitement arthrose hanche</p>	<p>Comparer l'efficacité et la sûreté d'une seule injection intra-articulaire d'aMSCs vs PRGF pour réduire les symptômes de chiens atteints d'arthrose de la hanche</p>	<p>aMSCs (adipose derived mesenchymal stem cells) vs PRGF</p>	<p>aMSCs et PRGF sont sûrs et efficaces en réduisant la douleur et en améliorant significativement la fonction physique. Cependant le groupe aMSCs obtient de meilleurs résultats à 6 mois. que le PRGF</p>	<p>Pas de groupe contrôle sans aucune injection</p>
<p>Prospective trial of autologous conditioned plasma versus hyaluronan plus corticosteroid for elbow osteoarthritis in dogs (Franklin and Cook, 2013) 10 chiens Traitement arthrose</p>	<p>Des chiens atteints d'arthrose bilatérale des coudes ont été traités par des injections intra-articulaires d'acide hyaluronique + méthylprednisolone ou du PRP</p>	<p>PRP autologue, kit commercial (Arthrex®), sans activation</p>	<p>Les 2 traitements sont efficaces mais pas de différence significative entre les deux</p>	<p>Faible effectif : que 10 chiens (5 par groupe) Pas de groupe contrôle</p>
<p>A randomized controlled trial of the efficacy of autologous platelet therapy for the treatment of osteoarthritis in dog (Fahie et al., 2013) 20 chiens Traitement arthrose</p>	<p>Des chiens souffrant d'arthrose ont reçu une injection de PRP ou de solution saline (groupe contrôle)</p>	<p>PRP préparé à partir d'un kit commercial (C-PET®, Pall Corporation), sans activation</p>	<p>Pas d'amélioration significative de la boiterie et de la douleur après 12 semaines chez les chiens contrôlés. Chez les chiens traités les scores de boiteries ont diminués (55% de diminution) de même pour les scores de douleurs (diminution de 53%) ⇒ amélioration significative après 12 semaines</p>	<p>Faible effectif 20 chiens ne présentant pas les mêmes stades cliniques ni les mêmes membres atteints d'arthrose</p>

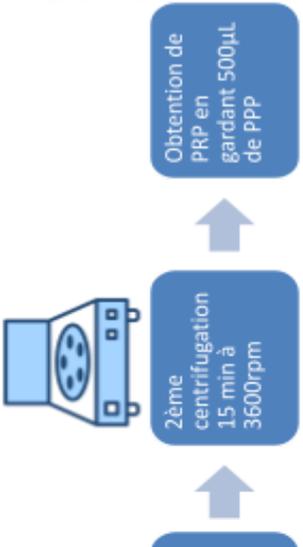
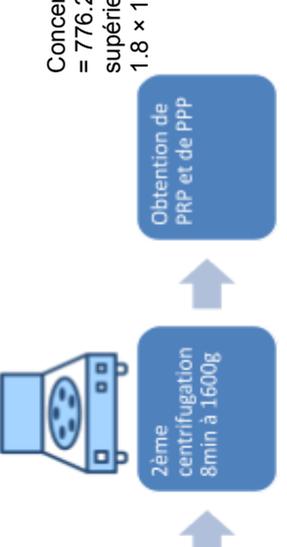


<p>Evaluation of a Single Intra-Articular Injection of Autologous Protein Solution for Treatment of Osteoarthritis in a Canine Population (Wanstrath et al., 2016) 21 chiens Traitement de l'arthrose</p>	<p>Évaluer la sûreté et l'efficacité de l'injection intra-articulaire d'APS dans le traitement de l'arthrose Un groupe contrôle a reçu une injection de solution saline Evaluation avant et après injection (à 2 et 12 semaines)</p>	<p>APS</p>	<p>L'injection d'APS réduit la douleur (25.6%) et la boiterie (15%) et augmente la force verticale maximale (14.9%) après 12 semaines post-injection chez les chiens atteints d'arthrose</p>	
<p>Traitement de l'arthrose</p>	<p>Kit commercial : APS separator device, centrifugation 15 minutes a 3,200 g (Drucker Company, Philipsburg, PA) Absence de caractérisation du produit</p>			
<p>Adipose-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma synergistically ameliorate the surgical-induced osteoarthritis in Beagle dogs (Yun et al., 2016) 24 chiens Traitement arthrose</p>	<p>Évaluer l'effet de l'injection intra articulaire de PRP+MSC en tant que traitement de l'arthrose chez le chien ayant eu une incision chirurgicale de leur ligament croisé crânial pour voir si les injections faites chaque semaines ont un effet protecteur sur le cartilage</p>	<p>Groupe 1 : PRP Groupe 2 : MSC dans une solution saline tamponnée au phosphate (PBS) Groupe 3 : MSC + PRP Groupe 4 : contrôle avant reçu du PBS</p>	<p>La composition en glycosaminoglycanes et en collagène de la matrice extracellulaire (MEC) était meilleure, les scores de boiterie étaient inférieurs et les forces de compression focales des cartilages des surfaces articulaires fémorales traitées étaient supérieures à celles du groupe témoin. Les changements inflammatoires et l'examen histomorphologique, ont été significativement améliorés avec le traitement du PRP et/ou des MSC. Les gènes liés à la MEC ont augmenté et les expressions protéiques des cytokines inflammatoires ont été diminuées Les résultats des PRP seul et MSC seuls sont les mêmes et parfois PRP+MSC est supérieur au traitement seul ⇒ Les traitements PRP et MSC ont un effet bénéfique sur l'arthrose via la stimulation de la synthèse de l'ECM et de la prolifération des chondrocytes et via l'inhibition de la réaction inflammatoire.</p>	<p>Que 6 chiens par groupe Incision du ligament ne mime pas totalement le processus d'arthrose</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> </div> <p style="text-align: right;">Concentration plaquettaire : au moins 1.0×10^8 plaquettes/μL.</p>				

<p>Randomized Controlled Trial Comparing Autologous Protein Solution to Hyaluronic Acid Plus Triamcinolone for Treating Hip Osteoarthritis in Dogs (Franklin and Franklin, 2021) 23 chiens Traitement arthrose hanches</p>	<p>Comparer l'efficacité de l'injection intra articulaire d'APS vs HAT chez des chiens présentant de l'arthrose bilatérale des hanches Une hanche est traitée avec de l'APS, la controlatérale par du triamcinolone</p>	<p>APS acide hyaluronique + triamcinolone (HAT).</p>	<p>Les résultats suggèrent l'efficacité clinique de l'APS et de la HAT, mais ne montrent pas la supériorité d'un traitement par rapport à l'autre</p>	<p>Certains chiens recevaient des AINS Ne peut pas faire de score de douleur individualisé des 2 membres</p>
<p>Protocole non détaillé Absence de caractérisation du produit</p>				
<p>Leukocyte and Platelet Rich Plasma (L-PRP) Versus Leukocyte and Platelet Rich Fibrin (L-PRF) For Articular Cartilage Repair of the Knee: A Comparative Evaluation in an Animal Model (Kazemi and Fakhrijou, 2015) 18 chiens Régénération cartilage</p>	<p>Des défauts de cartilages articulaires ont été créés dans les condyles fémoraux des deux membres pelviens chez 18 chiens. 12 ont été sélectionnés au hasard et leurs défauts droit et gauche ont été traités respectivement par implantation de L-PRP et de L-PRF, tandis qu'aucun traitement n'a été entrepris chez 6 autres chiens (témoins).</p>	<p>L-PRP vs L-PRF</p>	<p>A 4 et 16 semaines les scores macroscopiques et microscopiques des groupes traités avec les PRP sont significativement supérieurs à ceux du groupe contrôle. Mais au bout de 24 semaines plus de différence significative avec le groupe contrôle Pas de différence significative entre les 2 concentrés</p>	<p>Les chiens auraient pu être leur propre témoin : un condyle sans traitement</p>
<p>Protocole non détaillé Absence de caractérisation du produit</p>				
<p>Use of a platelet-rich plasma-collagen scaffold as a bioenhanced repair treatment for management of partial cruciate ligament rupture in dogs. (Sample et al., 2018) Chien (29) Traitement préventif rupture totale du ligament croisé</p>	<p>Evaluation de l'efficacité du traitement d'une rupture du ligament croisé crânial avec un support de collagène +PRP intra articulaire dans la diminution de la progression de la maladie, la synovite et le risque de rupture complète du ligament controlatéral (en rupture partielle lors de l'étude) sur une étude de 12 mois ⇒ tous les chiens ont eu une TPLO sur le membre ayant une rupture totale et le membre controlatéral ayant une rupture partielle une injection unique de collagène-PRP</p>	<p>PRP autologue</p>	<p>Une application unique de PRP-collagène sur des grassetts en rupture partielle du ligament croisé n'est pas efficace dans la prévention de la progression vers une rupture totale</p>	
<p>Protocole non détaillé - Absence de caractérisation du produit</p>				

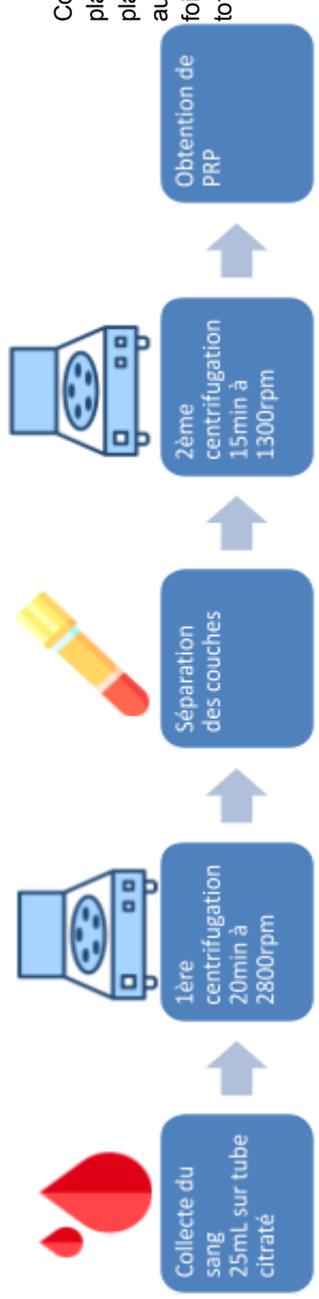
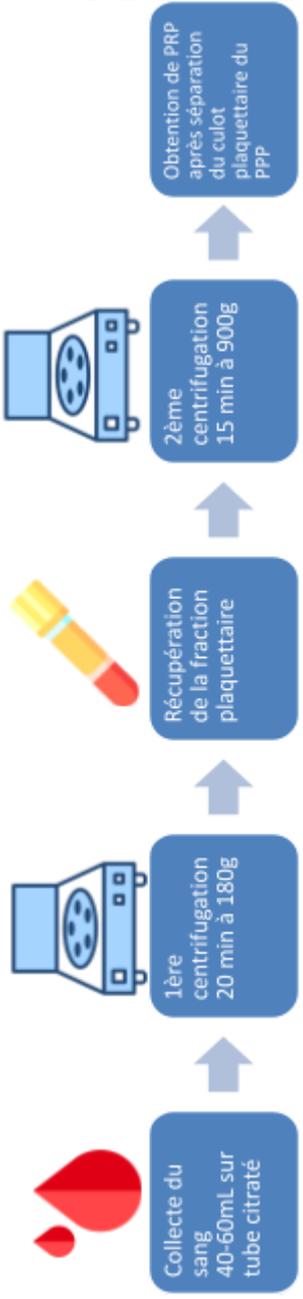
<p>Multiple injections of leukoreduced platelet rich plasma reduce pain and functional impairment in a canine model of ACL and meniscal deficiency (Cook et al., 2016) 12 chiens Ligaments croisés</p>	<p>Déterminer les effets de multiples injections intra-articulaires de PRP pour la guérison des lésions des ligaments croisés, des ménisques et la progression de l'arthrose. Contrôle avec une solution saline.</p> <p>Protocole non détaillé Absence de caractérisation du produit</p>	<p>PRP</p>	<p>De multiples injections intra-articulaires de PRP permettent de réduire la douleur, améliorent l'utilisation fonctionnelle des membres et favorisent la réparation des ligaments, mais ne semblent pas favoriser la cicatrisation méniscale et diminuer la progression de l'arthrose.</p>	<p>Faible effectif : 12 chiens (6 par groupe)</p>
<p>Use of a collagen-platelet rich plasma scaffold to stimulate healing of a central defect in the canine ACL (Murray et al., 2006) 10 chiens Ligaments croisés</p>	<p>Utilisation d'un support collagène-PRP au niveau d'un défaut créé chirurgicalement au niveau central du ligament croisé crânial pour induire une réparation de celui-ci Contrôlatéral témoin non traité</p> <p>Protocole non détaillé Absence de caractérisation du produit</p>	<p>collagen-PRP</p>	<p>Le pourcentage de remplissage des défauts dans les LCA traités était significativement plus élevé à 3 et 6 semaines par rapport aux témoins controlatéraux non traités. Biomécaniquement, les défauts du LCA traités avaient une augmentation de 40% de la force à 6 semaines : significativement plus élevée que pour les défauts non traités. ⇒ support collagène-PRP permet de stimuler la guérison du LCA histologiquement et biomécaniquement.</p>	<p>Faible effectif</p>
<p>Assessment of the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Traumatic Canine Fractures (López et al., 2019) 2019 43 chiens Fracture</p>	<p>43 chiens présentant des fractures du radius/cubitus ou du tibia/péroné ont été divisés au hasard en deux groupes avec une seule injection durant la chirurgie (groupes PRGF et solution saline). Toutes les fractures ont été prises en charge avec un fixateur externe et mis sous carprofen</p> <p>Protocole non détaillé - Absence de caractérisation du produit</p>	<p>PRGF activé avec du calcium chlorure</p>	<p>Une cicatrisation plus rapide des fractures a été observée dans le groupe PRGF, avec des différences statistiquement significatives par rapport au groupe contrôle. Le gonflement perdue plus longtemps dans le groupe PRGF ⇒ L'injection de PRGF dans les fractures osseuses aiguës accélère la cicatrisation osseuse</p>	<p>Ont évalué que le PGRF permettait une guérison plus rapide car le retrait était du fixateur était plus précoce dans le groupe PGRF (11J vs 12J dans le contrôle) mais n'ont pas dit sur quels critères ils se basent pour évaluer quand retirer ce fixateur. Ne donnent pas les résultats radiographiques ⇒ Conclusion douteuse</p>

<p>The effect of PRP on osseous healing in dogs undergoing high tibial osteotomy (Franklin et al., 2017) 54 chiens</p> <p>Régénération osseuse</p>	<p>Après traitement chirurgical du PG est placé en intra articulaire dans le site d'ostéotomie du groupe traité. Un groupe contrôle à reçu une injection d'eau saline à la place</p>	<p>PG autologue (Angel® System kit). Activation: CaCl2 + thrombine</p>	<p>Pas d'effet significatif du PRP dans la promotion de l'union osseuse post TPLO (évaluation par radiographie et échographie)</p>	
<p>Healing and expression of growth factors (TGF-β and PDGF) in canine radial osteotomy gap containing platelet-rich plasma (Souza et al., 2012) 21 chiens</p> <p>Régénération osseuse</p>	<p>Protocole non détaillé Absence de caractérisation du produit</p> <p>Evaluer (par histologie, densitométrie, radiographie, étude de l'expression des facteurs de croissance) la cicatrisation osseuse d'un site d'ostéotomie du radius (lacune de 2mm stabilisée par un fixateur externe) expérimentale chez des chiens L'espace d'ostéotomie a été soit rempli de PG (groupe traité), soit laissé vide comme témoin</p>	<p>PG Activé avec 10% de calcium chlorure</p>	<p>A 60 jours, le score médian de cicatrisation (valeurs radiographiques et densitométriques) dans le groupe traité était significativement meilleur que chez le contrôle. L'évaluation histologique a montré une cicatrisation osseuse avancée à 60 jours dans le groupe PRP et des signes de retard de consolidation dans le groupe témoin. Les différences ne sont pas significatives les premiers jours post chirurgie mais le deviennent 60 jours jours après ⇒ Le PRP peut être utilisé comme traitement adjuvant dans la cicatrisation osseuse d'une ostéotomie radiale traitée par fixateur externe</p>	<p>Faire une évaluation à plus de 60J</p>
<div style="text-align: center;">  <pre> graph TD A[Collecte du sang 8mL dans un tube citraté] --> B[1ère centrifugation 20min à 160g] B --> C[Récupération du surnageant, des leukocytes et 2mL de la couche érythrocytaire] C --> D[2ème centrifugation 15min à 400g] D --> E[Obtention de gel de PRP après activation avec du CaCl] </pre> </div> <p style="text-align: center;">Absence de caractérisation du produit</p>				

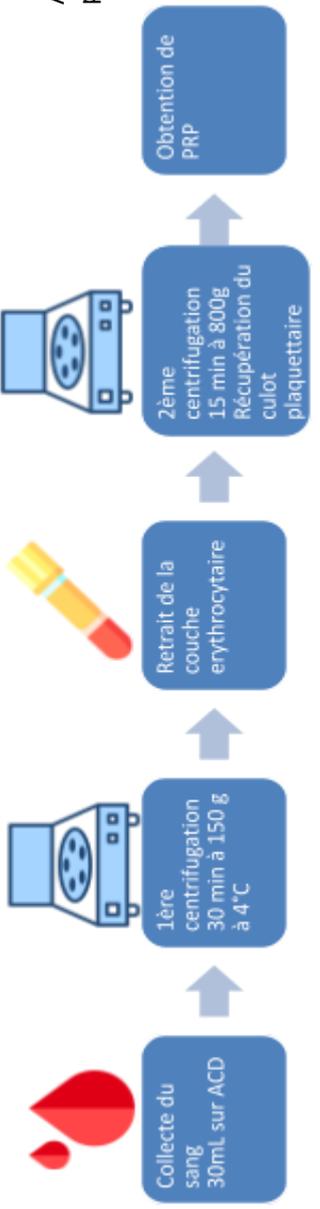
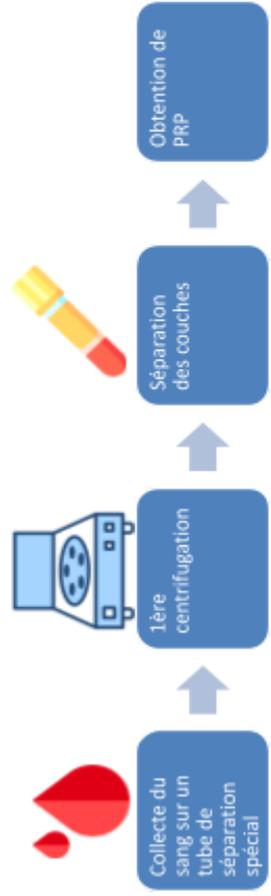
<p>Polycaprolactone-20% tricalcium phosphate scaffolds in combination with platelet-rich plasma for the treatment of critical-sized defects of the mandible: a pilot study (Rai et al., 2007) 8 chiens Régénération osseuse</p>	<p>Traitement de perte de matériel mandibulaire à l'aide d'un support 3D en polycaprolactone-20% tricalcium phosphate (PCL-TCP, support favorisant l'implantation des cellules, leur prolifération et leur différenciation) avec ou sans PRP pour tester si la régénération osseuse pouvait être améliorée Groupe test : PCL-TCP + PRP Groupe contrôle : PCL-TCP seul</p>	<p>PRP</p>	<p>Plus grande fraction volumique osseuse obtenue chez le groupe traité que chez le contrôle (surtout dans les premiers mois) Colonisation tissulaire plus importante dans le support traité aux PRP La régénération osseuse lors de traitement des défauts de matériel de la mandibule avec des supports PCL-TCP peut être améliorée par l'ajout de PRP.</p>	<p>Faible effectif</p>
<p>Effect of platelet-rich plasma on peri-implant trabecular bone volume and architecture: A preclinical micro-CT study in beagle dogs (Huang et al., 2019) 9 chiens Régénération osseuse/ dentisterie</p>	<p>72 implants dentaires ont été placés dans les sites mandibulaires cicatrisés de 9 chiens. Les implants ont été divisés au hasard en 4 groupes : contrôle I ; contrôle II; PPP ; et PRP.</p>	<p>PPP PRP</p>	<p>Le PRP et le PPP conduisent à une stabilité des implants similaire à ceux des contrôles, mais améliorent le volume osseux péri-implantaire et l'intégration structurelle. Pas de différence significative entre le PRP et le PPP</p>	<p>Concentration plaquettaire moyenne : $485 \times 10^3 \pm 110$/microL, quantité moyenne en protéines : 38.2 ± 9.17 mg/ml</p>
<p>Concentration plaquettaire du PRP = $776.2 \pm 144.0 \times 10^3/L$, 2000 fois supérieure à celle du PPP ($4.8 \pm 1.8 \times 109/L$)</p>	<p>Collecte du sang sur tube hépariné</p> <p>1ère centrifugation 10 min à 2 400 rpm</p> <p>Récupération couches PRP et PPP en retirant la couche érythrocytaire</p> <p>2ème centrifugation 15 min à 3600rpm</p> <p>Obtention de PRP en gardant 500µL de PPP</p>	<p>Collecte du sang sur tube citraté</p> <p>1ère centrifugation 800min à 700g</p> <p>Séparation des couches</p> <p>2ème centrifugation 8min à 1600g</p> <p>Obtention de PRP et de PPP</p>		

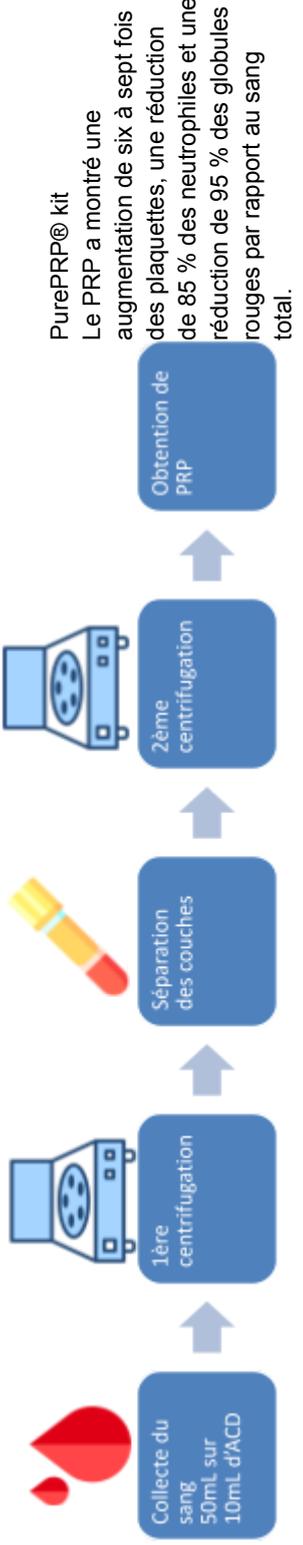
<p>The effect of platelet-rich plasma on bone healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: a pilot study in the dog tibia (You et al., 2007) 6 chiens</p> <p>Dentisterie/ réparation osseuse</p>	<p>Examiner l'influence du PRP utilisé comme complément au Bio-Oss pour la réparation des défauts osseux adjacents aux implants dentaires en titane dans des sites d'ostéotomie tibiale</p>	<p>PG autologue (PRP activé en gel, calcium chlorure + thrombine) Geistlich Bio-Oss® : biomateriel de dentisterie</p>	<p>Les résultats indiquent que lorsque le PRP est utilisé en complément du Bio-Oss dans la réparation des défauts osseux adjacents aux implants dentaires en titane, le PRP peut diminuer la cicatrisation osseuse péri-implantaire.</p>	<p>Faible effectif Implantation des implants dentaires dans un site non physiologique</p>
<p>Topical allogenic PRP treatment for a massive cutaneous lesion induced by disseminated intravascular coagulation in a toy breed dog (Chung et al., 2015) 1 chien</p> <p>Traitement plaie cutanée</p>	<p>Application topique de PRP sur une plaie cutanée induite par une coagulopathie consécutive à une pancréatite aiguë</p>	<p>PRP allogénique Double centrifugation. Activation: 10% CaCl₂.</p>	<p>Amélioration progressive et complète de la lésion en 28J après application de PRP topique</p>	<p>Cas unique</p>
<p>Concentration plaquettaire moyenne de 1 380 000/mL (range: 1 010 000 - 2 300 000).</p>				<p>Concentration plaquettaire moyenne 1.0–1.2 × 10⁶ plaquettes/μL.</p>

<p>Case Report: A Novel Ventilated Thermoplastic Mesh Bandage for Post-operative Management of Large Soft Tissue Defects: A Case Series of Three Dogs Treated With Autologous Platelet Concentrates (Berni et al., 2021) 3 chiens Traitement plaie cutanée</p>	<p>Traitement de profondes plaies cutanées avec du PRP et du PL, pour améliorer le processus de cicatrisation. Utilisation d'un type de bandage spécial permettant une meilleur action des PDP</p>	<p>PRP et du lysat plaquettaire (PL)</p>	<p>La maille thermoplastique évite le contact direct entre la plaie et les couches externes du pansement, empêchant le drainage de l'agent topique et l'élimination du tissu de granulation sain en croissance.</p>	<p>Pas de contrôle Faible effectif</p>
<p>Autologous Platelet-Rich Plasma Enhances the Healing of Large Cutaneous Wounds in Dogs (Iacopetti et al., 2020) 6 chiens Traitement plaie cutanée</p>	<p>Évaluer l'effet de 2 applications à 15 jours d'intervalle de PRP chez 6 chiens présentant de larges plaies cutanées subaiguës de différentes étiologies (morsures, déhiscence de de plaie opératoire, brûlure)</p>	<p>PRP autologue</p>	<p>Effet positif du PRP dans le traitement de grandes plaies cutanées subaiguës : fermeture et épithélialisation satisfaisantes des plaies en 30 jours</p>	<p>Faible effectif Pas de contrôle Un chien dont il manque le résultat à J30</p>



Concentration plaquettaire : 126×10^6 platelets/mL, soit une augmentation de 4 à 6 fois par rapport au sang total

<p>Regenerative therapy for the management of a large skin wound in a dog (Zubin et al., 2015) 1 chien Traitement plaie cutanée</p>	<p>Traitement d'une plaie très profonde et étendue (perte de toutes les couches cutanées jusqu'à certains tissus plus profonds maintenant à nu, muscles intacts) Application topique et intra lésionnelle de PRP (tous les jours) + ASCs (les 11, 17, 23, 31, 41ème jours)</p>	<p>PRP, ou PL, + ASCs PRP : double centrifugation. Activation par cycle de congélations et de décongélations</p>	<p>Guérison complète en 3 mois Boiterie et oedème du tendon d'Achille disparaissant en 20 jours après injection dans la lésion d'ASC + PRP Pigmentation de la peau après 2 mois</p>	<p>Cas clinique : 1 seul chien</p>
<p>use of canine sourced PRP in a feline contaminated cutaneous wound (Gemignani et al., 2017) 1 chat Traitement d'une plaie (hétérologue)</p>	<p>Une unique application topique sur la surface de la lésion</p>	<p>PRP hétérologue (chien donneur). Double centrifugation. Pas d'activation</p>	<p>Pas d'effets délétère ni local ni systémique Guérison totale de la plaie en 20 jours.</p>	<p>Etude d'un seul cas Application directe (sans d'autre traitement avant ⇒ impossibilité de savoir si la guérison n'aurait pas pu être spontanée</p>
<p>Absence de caractérisation du produit</p>				
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div> <p style="text-align: right; margin-right: 50px;">Concentration plaquettaire : 1 513x10³ plaquettes/µL.</p>				

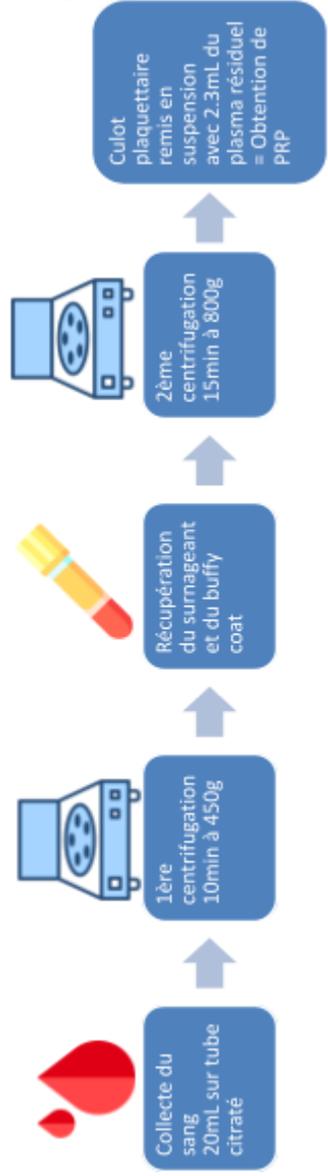
<p>Bioengineered surgical repair of a chronic oronasal fistula in a cat using autologous PR fibrin and bone marrow with a tailored 3D printed implant (Soares et al., 2018) 1 chat Régénération tissulaire</p>	<p>PRF + BM placé dans une fistule oronasale chronique d'un chat de 13 ans après nettoyage des tissus fibrosés puis fermeture chirurgicale de cette fistule. Cette fistule avait déjà été opérés deux fois sans succès</p>	<p>PRF + bone marrow sur support en polycaprolactone</p>	<p>Un scanner à 75 jours montre la formation de nouveaux tissus dans la fistule, guérison complète 6 mois après Pas de récurrence d'ostéomyélite ou de déhiscence observée +récupération de l'odorat, appétit et récupération physique</p>	<p>Etude d'un seul cas</p>
<p>Protocole suivant Choukroun et al.: centrifugation à 3000 rpm pendant 10 min pour obtenir un caillot</p>				
<p>Partial cranial cruciate ligament tears treated with stem cell and PRP combination therapy in 36 dogs : a retrospective study (Canapp et al., 2016b) 36 chiens Traitement ligaments croisés</p>	<p>Évaluer les résultats chez 36 chiens présentant une déchirure partielle du ligament croisé crânial (CCL) traité avec du BMAC+PRP ou de l'ADPC+PRP</p>	<p>PRP + autologous bone marrow aspirate concentrate (BMAC) versus PC progenitor cells (ADPC)</p>	<p>L'utilisation de la combinaison BMAC-PRP ou ADPC-PRP comme option de traitement alternative à la chirurgie semble intéressante mais des études complémentaires sont nécessaires</p>	<p>Résultats non disponibles pour tous les chiens : arthroscopies que pour 13 chiens sur les 36, que 11 ont eu une évaluation de leur locomotion</p>
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">  <div style="text-align: center;"> <p>PurePRP® kit Le PRP a montré une augmentation de six à sept fois des plaquettes, une réduction de 85 % des neutrophiles et une réduction de 95 % des globules rouges par rapport au sang total.</p> </div> </div>				

<p>Does PRGF Work? A Prospective Clinical Study in Dogs with A Novel Poly(lactic Acid Scaffold Injected with PRGF Using the Modified Maquet Technique (Valiño-Cultelli et al., 2021) 53 chiens Traitement adjuvant TPLO, ligaments croisés</p>	<p>Remplacer la cage métallique utilisée lors de chirurgie d'avancement de tubérosité tibiale par un support biodégradable en acide polylactique A ce support est ajouté ou non (groupe contrôle) du PRGF pour démontrer ses propriétés ostéoinductives</p>	<p>support biodégradable en acide polylactique + PRGF</p>	<p>Ce support est une alternative intéressante à l'implant métallique normalement utilisé (il existe par ailleurs une autre thèse au sujet de cet implant). Cependant il n'y a pas de différence significative en terme d'amélioration du score de boiterie et de degré d'ossification, qu'il y ait ou non du PRP</p>	
<p>Intra-articular injections of autologous platelet concentrates in dogs with surgical repair of cranial cruciate ligament rupture: a pilot study (Silva et al., 2013) 10 chiens Ligaments croisés</p>	<p>Évaluer l'effet des injections intra-articulaires post-chirurgicales (prothèse de fascia lata) de PRP chez des chiens présentant une rupture du ligament croisé crânial. Sur les 10 chiens : 6 ont reçu 3 injections de PRP (à J0, S2 et S4 post chirurgie) et les 3 autres (témoins) ont juste reçu des compléments alimentaires Contrôles à J0, J30, J60, J90</p>	<p>PRP autologue</p>	<p>Le suivi clinique du groupe traité par PRP a indiqué de meilleurs résultats que le groupe témoin. Cependant l'évaluation radiographique n'a pas été concluante (développement d'ostéophytes, minéralisation de certains chiens dans les 2 groupes). Les valeurs de la force de réaction verticale maximale et de l'impulsion verticale des membres affectés sont significativement plus élevées qu'au 90ème jour postopératoire dans le groupe PRP par rapport au groupe témoin.</p>	<p>Concentration plaquettaire du PRGF étaient 1,5 à 2 fois supérieures à la concentration dans le sang ; les leucocytes étaient inférieurs à $0,2 \times 10^6$ /mL</p>
<p>Concentration plaquettaire : $640 \pm 57 \times 10^3$ plaquettes/μL (sang total : $380 \pm 29 \times 10^3$ plaquettes/μL), concentration leucocytaire : $7,7 \pm 1,2 \times 10^3$ cellules/μL (sang total : $10,6 \pm 0,7 \times 10^3$ cellules/μL)</p>	<p>Collecte du sang sur ACD</p> <p>Centrifugation 6 min à 191g</p> <p>Récupération de 2mL de plasma proche de la couche érythrocytaire</p> <p>Activation du PC avec 0.2mL de gluconate de calcium</p>	<p>Séparation des couches</p>	<p>1ère centrifugation 8min à 460 g à -4°C</p> <p>2ème centrifugation</p> <p>Obtention de PRP</p>	<p>Collecte du sang sur citrate</p> <p>1ère centrifugation 8min à 460 g à -4°C</p> <p>2ème centrifugation</p> <p>Obtention de PRP</p>

<p>Single ultrasound-guided platelet-rich plasma injection for treatment of supraspinatus tendinopathy in dogs (Ho et al., 2015) 10 chiens Traitement tendinopathie</p>	<p>L'effet d'une seule injection de PRP pour traiter une tendinopathie du muscle sus-épineux a été évalué chez 10 chiens atteints</p>	<p>PRP</p>	<p>40 % des chiens ont présenté une amélioration subjective (évaluation par les propriétaires) et 60 % ont manifesté une amélioration de l'hétérogénéité et l'échogénicité du tendon. Il n'y a pas eu de changements significatifs des forces de réaction de la démarche 6 semaines après le traitement.</p>	<p>Faible effectif : 10 chiens Subjectif Pas de contrôle</p>
<p>Méthode de double centrifugation sans plus de détails. Concentration plaquettaire : 5 à 8 fois plus élevée que celle du sang total et concentration leucocytaire 1.8 à 5.5 fois plus élevée</p>				
<p>Effects of platelet-poor plasma, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin on healing of extraction sockets with buccal dehiscence in dogs (Hatakeyama et al., 2014) 12 chiens Dentisterie</p>	<p>évaluer les effets du PPP, du PRP et du PRF sur la cicatrisation dans un modèle d'augmentation de crête de l'alvéole d'une canine (après son extraction) avec dehiscence de la paroi buccale groupe PPP ou PRP ou PRF ou rien (contrôle)</p>	<p>PPP, PRP, PRF</p>	<p>Le PPP permet de maintenir suffisamment la largeur et la hauteur de l'os sans dépression ce qui préserve la structure de l'alvéole. Le PRP et le PRF favorisent la maturation osseuse en présence de cellules ostéogéniques abondantes, tandis que le PPP joue un rôle important en présence de moins de cellules ostéogéniques. Le réseau de fibrine du PPP et du PRF joue un rôle d'espace pour la régénération osseuse et stimulerait la formation osseuse.</p>	<p>Faible effectif Pas de comparaison avec du caillot sanguin</p>
<p>PPP:</p> <pre> graph TD A[Collecte du sang 10mL sur 1mL d'ACD] --> B[centrifugation 10min à 800g] B --> C[Récupération de 2mL de la couche supérieure] C --> D[Obtention de PPP et activation avec NaCl 2%] </pre> <p>PRP :</p>				

	<p>PRF :</p>				Faible effectif : 6 furets, n'ayant pas encore fini leur croissance
<p>Histologic Examination of Teeth with Necrotic Pulp and Periapical Lesions Treated with 2 Scaffolds: An Animal Investigation (Torabinejad et al., 2015) 6 furets Dentisterie, régénération</p>	<p>Comparer histologiquement la régénération tissulaire quand du PRP ou un caillot de sang est placé dans des dents ayant des pulpes nécrotiques préexistantes et des lésions périapicales groupe 1 (blood clot/Gelfoam), groupe 2 (PRP) et groupe 3 (groupe contrôle négatif)</p>	PRP	L'usage de PRP ou de caillot permet une meilleure régénération que sans Aucune différence significative entre les deux		
<p>Protocole non détaillé Absence de caractérisation du produit</p>					

<p>Periodontal tissue regeneration by combined implantation of adipose tissue-derived stem cells and platelet-rich plasma in a canine model. (Tobita et al., 2013) Chien Dentisterie</p>	<p>Déterminer si un mélange ASC+PRP promeut la régénération du tissu périodontal Des défauts parodontaux ont donc été traités soit avec du PRP ou du ASC+PRP ou absence de traitement Suivi 1 et 2 mois après</p>	<p>Adipose tissue-derived stem cells (ASCs) + PRP Autologue</p>	<p>Les zones d'os et de ciment nouvellement formés étaient plus grandes et plus radio-opaques (architecture correcte) 2 mois après l'implantation des ASC et du PRP qu'à 1 mois après Mais pas de différences significative avec les 2 autres groupes</p>	<p>Faible effectif</p>
<p>Clinical Application of Serum Eye Drops for Herpetic Keratitis in Cats: A Pilot Study. (Kim et al., 2018) 9 chats Ophthalmologie, ulcères</p>	<p>Identifier l'effet clinique de l'utilisation de l'AS en gouttes oculaires comme traitement adjuvant pour la kératite herpétique du chat (chats présentant des ulcères cornéens récurrents ou non répondants aux traitements classiques) Différents traitements ont été utilisés (leur traitements de base + ajout de SA) : (8), anti-inflammatoires non stéroïdiens (2), larmes artificielles (2)</p>	<p>AS préparé à l'aide d'un kit commercial (Vacutainer® SST™ II, BD, Plymouth, UK) avec un activateur. Sérum autologue ou hétérologue (chat donneur)</p>	<p>Les résultats montrent que les gouttes oculaires de sérum sont efficaces en tant que traitement adjuvant dans la kératite herpétique récalcitrants du chat, en particulier lors d'ulcères récents</p>	<p>Faible effectif : étude clinique de 9 chats Pas de réelle preuve de la guérison clinique</p>



<p>Corneal Ulcer in Dogs and Cats: Novel Clinical Application of Regenerative Therapy Using Subconjunctival Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma (Farghali et al., 2021) 12 chiens et 16 chats Ophthalmologie, ulcères</p>	<p>Efficacité de l'injection sous conjonctivale de PRP dans le traitement des ulcères cornéens (n'ayant pas été traité auparavant) des chiens et chats</p>	<p>PG autologue</p>	<p>PG permet la guérison de différents types d'ulcères cornéens. Le nombre d'injections en fonction du cas et du type d'ulcère mais la plupart des chiens avaient besoin de 2 injections alors que les chats en nécessitaient 3</p>	
<p>Absence de caractérisation du produit</p>				

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des études sur les produits dérivés du sang réalisés sur des animaux domestiques utilisées pour la bibliographie de cette thèse

	Produits dérivés du plasma												
	Produits riches en plaquettes				Produits pauvres en plaquettes					Produits dérivés du serum			
	PRP	PG	PL	PRGF	PPP	FG	FM	APS	PRF	Hyperacute Serum	ACS		
Forme	liquide	gel	liquide	gel après activation	liquide	solide	gel	liquide	solide				
Anticoagulant	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Activation	Non	Forme activée du PRP	Forme activée du PRP	recommandé	Non	Forme activée du PPP	Forme activée du PPP	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Plaquettes	+++	+++	0	++	0	0	0	+++	+++	+++	0	0	0
WBCs	++	++	0	+	0	0	0	+++	+++	+++	0	0	0
RBCs	+	+	0	+	0	0	0	+	0	0	0	0	0
GF/cytokines	++	+++	+++	+	+	-	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
Fibrinogène	++	-	++	-	+++	-	-	++	-	-	0	0	0
Cicatrisation cutanée	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Réparation cornéenne	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pathologie articulaire	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Atteinte tendineuse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Matériel de greffe osseuse				X							X		
Réparation osseuse		X			Xt	X				X			
Surgical tissue filler										X			
Maladie parodontale		X	X							X			
Supplément pour culture cellulaire	X		X										

Annexe 2 : Tableau récapitulatif de la composition relative et des caractéristiques comparées des différents produits dérivés du sang (Giannini et al., 2015; Soares et al., 2021)

Bibliographie

- Abadie J. (2015). Polycopié : Les tissus conjonctifs - Tome 1. Nantes, France
- Abadie J. (2016). Polycopié : Les cellules sanguines. Nantes, France
- Abegão, K.G.B., Bracale, B.N., Delfim, I.G., Santos, E.S. dos, Laposy, C.B., Nai, G.A., Giuffrida, R., Nogueira, R.M.B., 2015. Effects of heterologous platelet-rich plasma gel on standardized dermal wound healing in rabbits. *Acta Cir. Bras.* 30, 209–215. <https://doi.org/10.1590/S0102-865020150030000008>
- ABOUELNASR, K., HAMED, M., LASHEN, S., EL-ADL, M., ELTAYSH, R., TAGAWA, M., 2017. Enhancement of abdominal wall defect repair using allogenic platelet-rich plasma with commercial polyester/cotton fabric (Damour) in a canine model. *J. Vet. Med. Sci.* 79, 1301–1309. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0139>
- Albanese, A., Licata, M.E., Polizzi, B., Campisi, G., 2013. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun. Ageing A* 10, 23. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-10-23>
- Alio, J.L., Colecha, J.R., Pastor, S., Rodriguez, A., Artola, A., 2007. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res.* 39, 124–129. <https://doi.org/10.1159/000100933>
- Alio, J.L., Rodriguez, A.E., Ferreira-Oliveira, R., Wróbel-Dudzińska, D., Abdelghany, A.A., 2017. Treatment of Dry Eye Disease with Autologous Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Interventional, Non-Randomized Study. *Ophthalmol. Ther.* 6, 285–293. <https://doi.org/10.1007/s40123-017-0100-z>
- Alio, J.L., Rodriguez, A.E., Martinez, L.M., 2013a. Bovine Pericardium Membrane (Tutopatch) Combined With Solid Platelet-Rich Plasma for the Management of Perforated Corneal Ulcers. *Cornea* 32, 619. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31825a6d9a>
- Alio, J.L., Rodriguez, A.E., Martinez, L.M., Rio, A.L., 2013b. Autologous fibrin membrane combined with solid platelet-rich plasma in the management of perforated corneal ulcers: a pilot study. *JAMA Ophthalmol.* 131, 745–751. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.2474>
- Alio, J.L., Rodriguez, A.E., WróbelDudzinska, D., 2015. Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 26, 325. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000169>
- Alissa, R., Esposito, M., Horner, K., Oliver, R., 2010. The influence of platelet-rich plasma on the healing of extraction sockets: an explorative randomised clinical trial. *Eur. J. Oral Implantol.* 3, 121–134.
- Alizadeh, S., Balaghali, S., Baradaran-Rafii, A., Delfaza-Baher, S., Safi, S., Safi, H., Dabbaghi, R., Kanavi, M.R., 2019. Autologous Platelet-rich Plasma Eye Drops Accelerate Re-epithelialization of Post-keratoplasty Persistent Corneal Epithelial Defects. *J. Ophthalmic Vis. Res.* 14, 131–135. https://doi.org/10.4103/jovr.jovr_279_17
- Alsousou, J., Ali, A., Willett, K., Harrison, P., 2013. The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Platelets* 24, 173–182. <https://doi.org/10.3109/09537104.2012.684730>
- Alzahrani, A.A., Murriky, A., Shafik, S., 2017. Influence of platelet rich fibrin on post-extraction socket healing: A clinical and radiographic study. *Saudi Dent. J.* 29, 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2017.07.003>

- Andersen, C., Wragg, N.M., Shariatzadeh, M., Wilson, S.L., 2021. The Use of Platelet-Rich Plasma (PRP) for the Management of Non-union Fractures. *Curr. Osteoporos. Rep.* 19, 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11914-020-00643-x>
- Andia, I., Abate, M., 2018. Platelet-rich plasma: combinational treatment modalities for musculoskeletal conditions. *Front. Med.* 12, 139–152. <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0551-6>
- Andia, I., Abate, M., 2015. Platelet-rich plasma in the treatment of skeletal muscle injuries. *Expert Opin. Biol. Ther.* 15, 987–999. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1038234>
- Andia, I., Maffulli, N., 2018. A contemporary view of platelet-rich plasma therapies: moving toward refined clinical protocols and precise indications. *Regen. Med.* 13, 717–728. <https://doi.org/10.2217/rme-2018-0042>
- Andia, I., Maffulli, N., 2013. Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 9. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.141>
- Anitua, E., 2001. The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery. *Pract. Proced. Aesthetic Dent.* PPAD 13, 487–493; quiz 487–493.
- Anitua, E., Orive, G., Pla, R., Roman, P., Serrano, V., Andía, I., 2009. The effects of PRGF on bone regeneration and on titanium implant osseointegration in goats: a histologic and histomorphometric study. *J. Biomed. Mater. Res. A* 91, 158–165. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32217>
- Anitua, E., Pelacho, B., Prado, R., Aguirre, J.J., Sánchez, M., Padilla, S., Aranguren, X.L., Abizanda, G., Collantes, M., Hernandez, M., Perez-Ruiz, A., Peñuelas, I., Orive, G., Prosper, F., 2015a. Infiltration of plasma rich in growth factors enhances in vivo angiogenesis and improves reperfusion and tissue remodeling after severe hind limb ischemia. *J. Controlled Release* 202, 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.01.029>
- Anitua, E., Prado, R., Nurden, A.T., Nurden, P., 2018. Characterization of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF): components and formulations, in: Anitua, Eduardo, Cugat, R., Sánchez, M. (Eds.), *Platelet Rich Plasma in Orthopaedics and Sports Medicine*. Springer International Publishing, Cham, pp. 29–45. https://doi.org/10.1007/978-3-319-63730-3_2
- Anitua, E., Prado, R., Orive, G., 2013. Endogenous morphogens and fibrin bioscaffolds for stem cell therapeutics. *Trends Biotechnol.* 31, 364–374. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.04.003>
- Anitua, E., Sánchez, M., Aguirre, J.J., Prado, R., Padilla, S., Orive, G., 2014. Efficacy and safety of plasma rich in growth factors intra-articular infiltrations in the treatment of knee osteoarthritis. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* 30, 1006–1017. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2014.05.021>
- Anitua, E., Sánchez, M., Nurden, A.T., Zaldueño, M.M., de la Fuente, M., Azofra, J., Andía, I., 2007. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatology* 46, 1769–1772. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem234>
- Anitua, E., Zaldueño, M., Troya, M., Padilla, S., Orive, G., 2015b. Leukocyte inclusion within a platelet rich plasma-derived fibrin scaffold stimulates a more pro-inflammatory environment and alters fibrin properties. *PloS One* 10, e0121713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121713>
- Annunziata, M., Guida, L., Nastri, L., Piccirillo, A., Sommese, L., Napoli, C., 2018. The Role

- of Autologous Platelet Concentrates in Alveolar Socket Preservation: A Systematic Review. *Transfus. Med. Hemotherapy* 45, 195–203.
<https://doi.org/10.1159/000488061>
- Araki, J., Jona, M., Eto, H., Aoi, N., Kato, H., Suga, H., Doi, K., Yatomi, Y., Yoshimura, K., 2012. Optimized Preparation Method of Platelet-Concentrated Plasma and Noncoagulating Platelet-Derived Factor Concentrates: Maximization of Platelet Concentration and Removal of Fibrinogen. *Tissue Eng. Part C Methods* 18, 176–185.
<https://doi.org/10.1089/ten.tec.2011.0308>
- Arenaz-Búa, J., Luaces-Rey, R., Sironvalle-Soliva, S., Otero-Rico, A., Charro-Huerga, E., Patiño-Seijas, B., García-Rozado, A., Ferreras-Granados, J., Vázquez-Mahía, I., Lorenzo-Franco, F., Martín-Sastre, R., López-Cedrún, J.-L., 2010. A comparative study of platelet-rich plasma, hydroxyapatite, demineralized bone matrix and autologous bone to promote bone regeneration after mandibular impacted third molar extraction. *Med. Oral Patol. Oral Cirugia Bucal* 15, e483-489.
<https://doi.org/10.4317/medoral.15.e483>
- Arend, W.P., Leung, D.Y., 1994. IgG induction of IL-1 receptor antagonist production by human monocytes. *Immunol. Rev.* 139, 71–78.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1994.tb00857.x>
- Arnalich, F., Rodriguez, A.E., Luque-Rio, A., Alio, J.L., 2016. Solid Platelet Rich Plasma in Corneal Surgery. *Ophthalmol. Ther.* 5, 31–45.
<https://doi.org/10.1007/s40123-016-0051-9>
- Auw Yang, K.G., Raijmakers, N.J.H., van Arkel, E.R.A., Caron, J.J., Rijk, P.C., Willems, W.J., Zijl, J. a. C., Verbout, A.J., Dhert, W.J.A., Saris, D.B.F., 2008. Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 16, 498–505. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.07.008>
- Balaguer, T., Fellah, B.H., Boukhechba, F., Traverson, M., Mouska, X., Ambrosetti, D., Dadone, B., Michiels, J.-F., Amri, E.-Z., Trojani, C., Bouler, J.-M., Gauthier, O., Rochet, N., 2018. Combination of blood and biphasic calcium phosphate microparticles for the reconstruction of large bone defects in dog: A pilot study. *J. Biomed. Mater. Res. A* 106, 1842–1850. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36384>
- Baltzer, A.W.A., Moser, C., Jansen, S.A., Krauspe, R., 2009. Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 17, 152–160. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2008.06.014>
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M.S., Brem, H., Tomic-Canic, M., 2008. PERSPECTIVE ARTICLE: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 16, 585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>
- Battinelli, E.M., 2019. 24 - The Role of Platelets in Angiogenesis, in: Michelson, A.D. (Ed.), *Platelets (Fourth Edition)*. Academic Press, pp. 433–441.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813456-6.00024-2>
- Bendinelli, P., Matteucci, E., Dogliotti, G., Corsi, M.M., Banfi, G., Maroni, P., Desiderio, M.A., 2010a. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: Mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF. *J. Cell. Physiol.* 225, 757–766. <https://doi.org/10.1002/jcp.22274>
- Bendinelli, P., Matteucci, E., Dogliotti, G., Corsi, M.M., Banfi, G., Maroni, P., Desiderio, M.A., 2010b. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF- κ B inhibition via HGF. *J. Cell. Physiol.* 225, 757–766. <https://doi.org/10.1002/jcp.22274>

- Bennell KL, 2017. Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. Bernardi, M., Albiero, E., Alghisi, A., Chierigato, K., Lievore, C., Madeo, D., Rodeghiero, F., Astori, G., 2013. Production of human platelet lysate by use of ultrasound for ex vivo expansion of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Cytherapy* 15, 920–929. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.01.219>
- Berni, P., Leonardi, F., Conti, V., Ramoni, R., Grolli, S., Mattioli, G., 2021. Case Report: A Novel Ventilated Thermoplastic Mesh Bandage for Post-operative Management of Large Soft Tissue Defects: A Case Series of Three Dogs Treated With Autologous Platelet Concentrates. *Front. Vet. Sci.* 8, 704567. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.704567>
- Bernuzzi, G., Petraglia, F., 2014. Use of platelet-rich plasma in the care of sports injuries: our experience with ultrasound-guided injection. *Blood Transfus.* <https://doi.org/10.2450/2013.0293-12>
- Bertone, A.L., Ishihara, A., Zekas, L.J., Wellman, M.L., Lewis, K.B., Schwarze, R.A., Barnaba, A.R., Schmall, M.L., Kanter, P.M., Genovese, R.L., 2014. Evaluation of a single intra-articular injection of autologous protein solution for treatment of osteoarthritis in horses. *Am. J. Vet. Res.* 75, 141–151. <https://doi.org/10.2460/ajvr.75.2.141>
- Blättler, U., Harlin, O., Mattison, R.G., Rampelberg, F., 2007. Fibrin sealant as a treatment for canine aural haematoma: A case history. *Vet. J.* 173, 697–700. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2006.02.009>
- Bodhare, G.H., Kolte, A.P., Kolte, R.A., Shirke, P.Y., 2019. Clinical and radiographic evaluation and comparison of bioactive bone alloplast morsels when used alone and in combination with platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal intrabony defects—A randomized controlled trial. *J. Periodontol.* 90, 584–594. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0416>
- Borie, E., Oliví, D.G., Orsi, I.A., Garlet, K., Weber, B., Beltrán, V., Fuentes, R., 2015. Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 8, 7922–7929.
- Borrione, P., Grasso, L., Chierito, E., Geuna, S., Racca, S., Abbadessa, G., Ronchi, G., Faiola, F., Di Gianfrancesco, A., Pigozzi, F., 2014. Experimental model for the study of the effects of platelet-rich plasma on the early phases of muscle healing. *Blood Transfus.* 12, s221–s228. <https://doi.org/10.2450/2013.0275-12>
- Brandin, T., 2021. Utilisation thérapeutique du plasma riche en plaquettes (PRP): efficacité clinique et aspects règlementaires.
- Braun, H.J., Kim, H.J., Chu, C.R., Dragoo, J.L., 2014. The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synoviocytes: implications for intra-articular injury and therapy. *Am. J. Sports Med.* 42, 1204–1210. <https://doi.org/10.1177/0363546514525593>
- Bright, A.M., Tighe, B.J., 1993. The composition and interfacial properties of tears, tear substitutes and tear models. *J. Br. Contact Lens Assoc.* 16, 57–66. [https://doi.org/10.1016/0141-7037\(93\)80023-7](https://doi.org/10.1016/0141-7037(93)80023-7)
- Bubnov, R., Yevseenko, V., Semeniv, I., 2013. Ultrasound guided injections of platelets rich plasma for muscle injury in professional athletes. *Comparative study. Med. Ultrason.* 15, 101–105. <https://doi.org/10.11152/mu.2013.2066.152.rb1vy2>
- Burnouf, T., Strunk, D., Koh, M.B.C., Schallmoser, K., 2016. Human platelet lysate: Replacing fetal bovine serum as a gold standard for human cell propagation? *Biomaterials* 76, 371–387. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.10.065>

- Camargo Garbin, L., Morris, M.J., 2021. A Comparative Review of Autologous Conditioned Serum and Autologous Protein Solution for Treatment of Osteoarthritis in Horses. *Front. Vet. Sci.* 8.
- Canapp, S.O., Leasure, C.S., Cox, C., Ibrahim, V., Carr, B.J., 2016. Partial Cranial Cruciate Ligament Tears Treated with Stem Cell and Platelet-Rich Plasma Combination Therapy in 36 Dogs: A Retrospective Study. *Front. Vet. Sci.* 3, 112. <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00112>
- Canellas, J.V.D.S., Medeiros, P.J.D., Figueredo, C.M.D.S., Fischer, R.G., Ritto, F.G., 2019. Platelet-rich fibrin in oral surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 48, 395–414. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.07.007>
- Carmona, J.U., Argüelles, D., Climent, F., Prades, M., 2007. Autologous Platelet Concentrates as a Treatment of Horses with Osteoarthritis: A Preliminary Pilot Clinical Study. *J. Equine Vet. Sci.* 27, 167–170. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2007.02.007>
- Cassano, J.M., Kennedy, J.G., Ross, K.A., Fraser, E.J., Goodale, M.B., Fortier, L.A., 2018. Bone marrow concentrate and platelet-rich plasma differ in cell distribution and interleukin 1 receptor antagonist protein concentration. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* 26, 333–342. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-3981-9>
- Castro, F.P., 2004. Role of activated growth factors in lumbar spinal fusions. *J. Spinal Disord. Tech.* 17, 380–384. <https://doi.org/10.1097/01.bsd.0000110342.54707.19>
- Catarino, J., Carvalho, P., Santos, S., Martins, Â., Requicha, J., 2020. Treatment of canine osteoarthritis with allogeneic platelet-rich plasma: review of five cases. *Open Vet. J.* 10, 226–231. <https://doi.org/10.4314/ovj.v10i2.12>
- Cavallo, C., Roffi, A., Grigolo, B., Mariani, E., Pratelli, L., Merli, G., Kon, E., Marcacci, M., Filardo, G., 2016. Platelet-Rich Plasma: The Choice of Activation Method Affects the Release of Bioactive Molecules. *BioMed Res. Int.* 2016, 6591717. <https://doi.org/10.1155/2016/6591717>
- Celebi, A.R.C., Ulusoy, C., Mirza, G.E., 2014. The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind crossover study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. Albrecht Von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalmol.* 252, 619–626. <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2599-1>
- Célio-Mariano, R., de Melo, W.M., Carneiro-Avelino, C., 2012. Comparative radiographic evaluation of alveolar bone healing associated with autologous platelet-rich plasma after impacted mandibular third molar surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 70, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.03.028>
- Centeno, C., Markle, J., Dodson, E., Stemper, I., Hyzy, M., Williams, C., Freeman, M., 2017. The use of lumbar epidural injection of platelet lysate for treatment of radicular pain. *J. Exp. Orthop.* 4, 38. <https://doi.org/10.1186/s40634-017-0113-5>
- Cerza, F., Carnì, S., Carcangiu, A., Di Vavo, I., Schiavilla, V., Pecora, A., De Biasi, G., Ciuffreda, M., 2012. Comparison Between Hyaluronic Acid and Platelet-Rich Plasma, Intra-articular Infiltration in the Treatment of Gonarthrosis. *Am. J. Sports Med.* 40, 2822–2827. <https://doi.org/10.1177/0363546512461902>
- Charoussat, C., Zaoui, A., Bellaiche, L., Bouyer, B., 2014. Are multiple platelet-rich plasma injections useful for treatment of chronic patellar tendinopathy in athletes? a prospective study. *Am. J. Sports Med.* 42, 906–911. <https://doi.org/10.1177/0363546513519964>
- Chen, L., Wang, C., Liu, H., Liu, G., Ran, X., 2013. Antibacterial Effect of Autologous Platelet-Rich Gel Derived from Subjects with Diabetic Dermal Ulcers In Vitro. *J.*

- Diabetes Res. 2013, 269527. <https://doi.org/10.1155/2013/269527>
- Chen, R., 2016. Biomaterials Act as Enhancers of Growth Factors in Bone Regeneration - Chen - 2016 - Advanced Functional Materials - Wiley Online Library [WWW Document]. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adfm.201603197> (accessed 5.8.24).
- Chevalier, X., Eymard, F., Richette, P., 2013. Biologic agents in osteoarthritis: hopes and disappointments. *Nat. Rev. Rheumatol.* 9, 400–410. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.44>
- Chicaud, J., 2019. Apport de la technologie du PRGF (ENDORET) dans les alvéoles post-extractions.
- Chou, M.L., Burnouf, T., 2017. Current methods to manufacture human platelet lysates for cell therapy and tissue engineering: possible trends in product safety and standardization. *ISBT Sci. Ser.* 12, 168–175. <https://doi.org/10.1111/voxs.12316>
- Choukroun, J., Adda, F., Schoeffler, C., Vervelle, A., 2001. The opportunity in perio-implantology: The PRF.
- Chung, T.-H., Baek, D.-S., Kim, N., Park, J.-H., Park, C., 2015. Topical allogeneic platelet-rich plasma treatment for a massive cutaneous lesion induced by disseminated intravascular coagulation in a toy breed dog. *Ir. Vet. J.* 68, 4. <https://doi.org/10.1186/s13620-015-0032-7>
- Cianforlini, M., Mattioli-Belmonte, M., Manzotti, S., Chiurazzi, E., Piani, M., Orlando, F., Provinciali, M., Gigante, A., 2015. EFFECT OF PLATELET RICH PLASMA CONCENTRATION ON SKELETAL MUSCLE REGENERATION: AN EXPERIMENTAL STUDY. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 29, 47–55.
- Cole, B.J., Seroyer, S.T., Filardo, G., Bajaj, S., Fortier, L.A., 2010. Platelet-Rich Plasma. *Sports Health* 2, 203–210. <https://doi.org/10.1177/1941738110366385>
- Collins, T., Alexander, D., Barkatali, B., 2021. Platelet-rich plasma: a narrative review. *EFORT Open Rev.* 6, 225–235. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.6.200017>
- Contreras-Muñoz, P., Torrella, J.R., Serres, X., Rizo-Roca, D., De la Varga, M., Viscor, G., Martínez-Ibáñez, V., Peiró, J.L., Järvinen, T.A.H., Rodas, G., Marotta, M., 2017. Postinjury Exercise and Platelet-Rich Plasma Therapies Improve Skeletal Muscle Healing in Rats But Are Not Synergistic When Combined. *Am. J. Sports Med.* 45, 2131–2141. <https://doi.org/10.1177/0363546517702864>
- Cook, C.S., Smith, P.A., 2018. Clinical Update: Why PRP Should Be Your First Choice for Injection Therapy in Treating Osteoarthritis of the Knee. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 11, 583–592. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9524-x>
- Cook, J.L., Smith, P.A., Bozynski, C.C., Kuroki, K., Cook, C.R., Stoker, A.M., Pfeiffer, F.M., 2016. Multiple injections of leukoreduced platelet rich plasma reduce pain and functional impairment in a canine model of ACL and meniscal deficiency. *J. Orthop. Res.* 34, 607–615. <https://doi.org/10.1002/jor.23054>
- Cromack, D.T., Pierce, G.F., Mustoe, T.A., 1991. TGF-beta and PDGF mediated tissue repair: identifying mechanisms of action using impaired and normal models of wound healing. *Prog. Clin. Biol. Res.* 365, 359–373.
- Cromack, D.T., Porras-Reyes, B., Mustoe, T.A., 1990. Current concepts in wound healing: growth factor and macrophage interaction. *J. Trauma* 30, S129-133. <https://doi.org/10.1097/00005373-199012001-00026>
- Crovetti, G., Martinelli, G., Issi, M., Barone, M., Guizzardi, M., Campanati, B., Moroni, M., Carabelli, A., 2004. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. *Transfus. Apher. Sci. Off. J. World Apher. Assoc. Off. J. Eur. Soc. Haemapheresis* 30, 145–151.

- <https://doi.org/10.1016/j.transci.2004.01.004>
- Cuervo, B., Rubio, M., Sopena, J., Dominguez, J.M., Vilar, J., Morales, M., Cugat, R., Carrillo, J.M., 2014. Hip Osteoarthritis in Dogs: A Randomized Study Using Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue and Plasma Rich in Growth Factors. *Int. J. Mol. Sci.* 15, 13437–13460. <https://doi.org/10.3390/ijms150813437>
- Cunha, R.C., Francisco, J.C., Cardoso, M.A., Matos, L.F., Lino, D., Simeoni, R.B., Pereira, G., Irioda, A.C., Simeoni, P.R.B., Guarita–Souza, L.C., Carvalho, K.A.T., 2014. Effect of Platelet-rich Plasma Therapy Associated With Exercise Training in Musculoskeletal Healing in Rats. *Transplant. Proc.* 46, 1879–1881. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.05.063>
- Custers, R.J.H., Korpershoek, J.V., Vonk, L.A., Windt, T.S.D., Admiraal, J., Kester, E.C., Egmond, N.V., Saris, D.B.F., 2020. Intra-articular injection with Autologous Conditioned Plasma does not lead to a clinically relevant improvement of knee osteoarthritis: a prospective case series of 140 patients with 1-year follow-up. *Acta Orthop.* 743–749. <https://doi.org/10.1080/17453674.2020.1795366>
- Daly, M.E., 2011. Determinants of platelet count in humans. *Haematologica* 96, 10–13. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.035287>
- Déguiral, C., 2022. Étude rétrospective sur l'injection intra-articulaire de PRP et d'IRAP au CISCO.
- Dehghan, M.M., Eslaminejad, M.B., Motallebizadeh, N., Halan, J.A., Tagiyar, L., Soroori, S., Nikmahzar, A., Pedram, M., Shahverdi, A., Mehrjerdi, H.K., Izadi, S., 2015. Transplantation of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells with Platelet-Rich Plasma Accelerate Distraction Osteogenesis in A Canine Model. *Cell J. Yakhteh* 17, 243. <https://doi.org/10.22074/cellj.2016.3724>
- Del Fabbro, M., Bortolin, M., Taschieri, S., Weinstein, R., 2011. Is platelet concentrate advantageous for the surgical treatment of periodontal diseases? A systematic review and meta-analysis. *J. Periodontol.* 82, 1100–1111. <https://doi.org/10.1902/jop.2010.100605>
- Demir, A., Erdikmen, D.O., Sevim, Z.T., Altundağ, Y., 2022. The use of an autologous platelet-rich fibrin (PRF) membrane for the treatment of deep corneal ulcers in dogs. *Vet. Arh.* 92, 443–458. <https://doi.org/10.24099/vet.arhiv.1304>
- Denapoli, P.M.A., Stilhano, R.S., Ingham, S.J.M., Han, S.W., Abdalla, R.J., 2016. Platelet-Rich Plasma in a Murine Model: Leukocytes, Growth Factors, Flt-1, and Muscle Healing. *Am. J. Sports Med.* 44, 1962–1971. <https://doi.org/10.1177/0363546516646100>
- Desgouillons, M., 2021. Lysat plaquettaire, statuts juridiques et autorisations nécessaires à son utilisation en Europe.
- Dhurat, R., Sukesh, M., 2014. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J. Cutan. Aesthetic Surg.* 7, 189–197. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.150734>
- Dimauro, I., Grasso, L., Fittipaldi, S., Fantini, C., Mercatelli, N., Racca, S., Geuna, S., Di Gianfrancesco, A., Caporossi, D., Pigozzi, F., Borrione, P., 2014. Platelet-rich plasma and skeletal muscle healing: a molecular analysis of the early phases of the regeneration process in an experimental animal model. *PLoS One* 9, e102993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102993>
- Dinarelo, C.A., Thompson, R.C., 1991. Blocking IL-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol. Today* 12, 404–410. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(91\)90142-G](https://doi.org/10.1016/0167-5699(91)90142-G)

- do Amaral, R.J.F.C., da Silva, N.P., Haddad, N.F., Lopes, L.S., Ferreira, F.D., Filho, R.B., Cappelletti, P.A., de Mello, W., Cordeiro-Spinetti, E., Balduino, A., 2016. Platelet-Rich Plasma Obtained with Different Anticoagulants and Their Effect on Platelet Numbers and Mesenchymal Stromal Cells Behavior In Vitro. *Stem Cells Int.* 2016, 7414036. <https://doi.org/10.1155/2016/7414036>
- Dohan, D.M., Choukroun, J., 2007. PRP, cPRP, PRF, PRG, PRGF, FC ... How to find your way in the jungle of platelet concentrates? *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 103, 305–306. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.10.009>
- Dohan, D.M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S.L., Dohan, A.J.J., Mouhyi, J., Gogly, B., 2006. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 101, e45-50. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.009>
- Dvorak, H.F., Harvey, V.S., Estrella, P., Brown, L.F., McDonagh, J., Dvorak, A.M., 1987. Fibrin containing gels induce angiogenesis. Implications for tumor stroma generation and wound healing. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* 57, 673–686.
- Edelblute, C.M., Donate, A.L., Hargrave, B.Y., Heller, L.C., 2015. Human platelet gel supernatant inactivates opportunistic wound pathogens on skin. *Platelets* 26, 13–16. <https://doi.org/10.3109/09537104.2013.863859>
- Egle, K., Salma, I., Dubnika, A., 2021. From Blood to Regenerative Tissue: How Autologous Platelet-Rich Fibrin Can Be Combined with Other Materials to Ensure Controlled Drug and Growth Factor Release. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 11553. <https://doi.org/10.3390/ijms222111553>
- Elahi, K., Mousavi, G., Mohajeri, D., 2012. Effects Of Topical Heterologous Blood Serum And Bovine Thrombin Activated Platelet Rich Plasma On Experimental Corneal Stromal Ulcers In Rabbit. *Adv. Environ. Biol.* 6, 95–99.
- Eppley, B.L., Woodell, J.E., Higgins, J., 2004. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 114, 1502–1508. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000138251.07040.51>
- Estanho, G.J.G., Passareli, J.V.G.C., Pando, L. da S., Vieira, D.E., Nai, G.A., Santarém, C.L., Andrade, S.F., 2023. Comparison of topical 0.03% tacrolimus and homologous injectable platelet-rich plasma in the treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Vet. World* 16, 134–143. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2023.134-143>
- Evans, C.H., Chevalier, X., Wehling, P., 2016. Autologous Conditioned Serum. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 27, 893–908. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.06.003>
- Fahie, M.A., Ortolano, G.A., Guercio, V., Schaffer, J.A., Johnston, G., Au, J., Hettlich, B.A., Phillips, T., Allen, M.J., Bertone, A.L., 2013. A randomized controlled trial of the efficacy of autologous platelet therapy for the treatment of osteoarthritis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 243, 1291–1297. <https://doi.org/10.2460/javma.243.9.1291>
- Farghali, H.A., AbdElKader, N.A., AbuBakr, H.O., Ramadan, E.S., Khattab, M.S., Salem, N.Y., Emam, I.A., 2021. Corneal Ulcer in Dogs and Cats: Novel Clinical Application of Regenerative Therapy Using Subconjunctival Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma. *Front. Vet. Sci.* 8, 641265. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.641265>
- Farshidfar, N., Jafarpour, D., Firoozi, P., Sahmeddini, S., Hamedani, S., de Souza, R.F., Tayebi, L., 2022. The application of injectable platelet-rich fibrin in regenerative dentistry: A systematic scoping review of In vitro and In vivo studies. *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 58, 89–123. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2022.02.003>
- Feiz-Erfan, I., Harrigan, M., Sonntag, V.K.H., Harrington, T.R., 2007. Effect of autologous platelet gel on early and late graft fusion in anterior cervical spine surgery. *J.*

- Neurosurg. Spine 7, 496–502. <https://doi.org/10.3171/SPI-07/11/496>
- Fernandes, G., Yang, S., 2016. Application of platelet-rich plasma with stem cells in bone and periodontal tissue engineering. *Bone Res.* 4, 1–21. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.36>
- Fice, M.P., Miller, J.C., Christian, R., Hannon, C.P., Smyth, N., Murawski, C.D., Cole, B.J., Kennedy, J.G., 2019. The Role of Platelet-Rich Plasma in Cartilage Pathology: An Updated Systematic Review of the Basic Science Evidence. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* 35, 961–976.e3. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2018.10.125>
- Filardo, G., Kon, E., Roffi, A., Di Matteo, B., Merli, M.L., Marcacci, M., 2015. Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 23, 2459–2474. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2743-1>
- Filho Cerruti, H., Kerkis, I., Kerkis, A., Tatsui, N.H., da Costa Neves, A., Bueno, D.F., da Silva, M.C.P., 2007. Allogeneous bone grafts improved by bone marrow stem cells and platelet growth factors: clinical case reports. *Artif. Organs* 31, 268–273. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2007.00374.x>
- Firestein, G.S., Boyle, D.L., Yu, C., Paine, M.M., Whisenand, T.D., Zvaifler, N.J., Arend, W.P., 1994. Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 37, 644–652. <https://doi.org/10.1002/art.1780370507>
- Franklin, S.P., Burke, E.E., Holmes, S.P., 2017. The effect of platelet-rich plasma on osseous healing in dogs undergoing high tibial osteotomy. *PLOS ONE* 12, e0177597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177597>
- Franklin, S.P., Cook, James.L., 2013. Prospective trial of autologous conditioned plasma versus hyaluronan plus corticosteroid for elbow osteoarthritis in dogs. *Can. Vet. J.* 54, 881–884.
- Franklin, S.P., Franklin, A.L., 2021. Randomized Controlled Trial Comparing Autologous Protein Solution to Hyaluronic Acid Plus Triamcinolone for Treating Hip Osteoarthritis in Dogs. *Front. Vet. Sci.* 8.
- Freire, V., Andollo, N., Etxebarria, J., Durán, J.A., Morales, M.-C., 2012. In Vitro Effects of Three Blood Derivatives on Human Corneal Epithelial Cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 53, 5571–5578. <https://doi.org/10.1167/iov.11-7340>
- Frisbie, D.D., 2015. Autologous-Conditioned Serum: Evidence for Use in the Knee. *J. Knee Surg.* 28, 063–066. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1543956>
- Frisbie, D.D., Kawcak, C.E., Werpy, N.M., Park, R.D., McIlwraith, C.W., 2007. Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am. J. Vet. Res.* 68, 290–296. <https://doi.org/10.2460/ajvr.68.3.290>
- Garg, A.K., Gargenese, D., Peace, I., 2000. Using platelet-rich plasma to develop an autologous membrane for growth factor delivery in dental implant therapy. *Dent. Implantol. Update* 11, 41–44.
- Geerling, G., MacLennan, S., Hartwig, D., 2004. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br. J. Ophthalmol.* 88, 1467–1474. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.044347>
- Gemignani, F., Perazzi, A., Iacopetti, I., 2017. Use of canine sourced platelet-rich plasma in a feline contaminated cutaneous wound. *Can. Vet. J.* 58, 141–144.
- Ghanaati, S., Booms, P., Orlowska, A., Kubesch, A., Lorenz, J., Rutkowski, J., Landes, C.,

- Sader, R., Kirkpatrick, C., Choukroun, J., 2014. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J. Oral Implantol.* 40, 679–689. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-14-00138>
- Ghanaati, S., Mourão, C., Adam, E., Sader, R., Zadeh, H., Al-Maawi, S., 2019. The role of centrifugation process in the preparation of therapeutic blood concentrates: Standardization of the protocols to improve reproducibility. *Int. J. Growth Factors Stem Cells Dent.* 2, 41. https://doi.org/10.4103/GFSC.GFSC_15_19
- Giannini, S., Cielo, A., Bonanome, L., Rastelli, C., Derla, C., Corpaci, F., Falisi, G., 2015. Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols.
- Gigante, A., Del Torto, M., Manzotti, S., Cianforlini, M., Busilacchi, A., Davidson, P.A., Greco, F., Mattioli-Belmonte, M., 2012. Platelet rich fibrin matrix effects on skeletal muscle lesions: An experimental study. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 26, 475–84.
- Gilbertie, J.M., Schaer, T.P., Schubert, A.G., Jacob, M.E., Menegatti, S., Ashton Lavoie, R., Schnabel, L.V., 2020. Platelet-rich plasma lysate displays antibiofilm properties and restores antimicrobial activity against synovial fluid biofilms in vitro. *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* 38, 1365–1374. <https://doi.org/10.1002/jor.24584>
- Golebiewska, E.M., Poole, A.W., 2015. Platelet secretion: From haemostasis to wound healing and beyond. *Blood Rev.* 29, 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.10.003>
- Görmeli, G., Gormeli, C., Ataoğlu, M., Çolak, C., Aslanturk, O., Ertem, K., 2015. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* 25. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3705-6>
- Grassi, A., Napoli, F., Romandini, I., Samuelsson, K., Zaffagnini, S., Candrian, C., Filardo, G., 2018. Is Platelet-Rich Plasma (PRP) Effective in the Treatment of Acute Muscle Injuries? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med. Auckl. NZ* 48, 971–989. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0860-1>
- Gros, A., Ollivier, V., Ho-Tin-Noé, B., 2015. Platelets in Inflammation: Regulation of Leukocyte Activities and Vascular Repair. *Front. Immunol.* 5.
- Guillibert, C., Charpin, C., Raffray, M., Benmenni, A., Dehaut, F.-X., El Ghobeira, G., Giorgi, R., Magalon, J., Arniaud, D., 2019. 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.* 20, 1327. <https://doi.org/10.3390/ijms20061327>
- Guillot, N., 2008. PLAQUETTES SANGUINES ET MEGACARYOCYTES HUMAINS: IMPACT DE DIFFERENTES CONCENTRATIONS D'ACIDE DOCOSAHEXAENOÏQUE SUR LEUR ACTIVATION ET LEUR ETAT REDOX.
- Gürbüzer, B., Pıkdöken, L., Urhan, M., Süer, B.T., Narin, Y., 2008. Scintigraphic evaluation of early osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich plasma. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 66, 2454–2460. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.03.006>
- Hamid, M.S.A., Yusof, A., Mohamed Ali, M.R., 2014. Platelet-rich plasma (PRP) for acute muscle injury: a systematic review. *PLoS One* 9, e90538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090538>
- Hammond, J.W., Hinton, R.Y., Curl, L.A., Muriel, J.M., Lovering, R.M., 2009. Use of Autologous Platelet-rich Plasma to Treat Muscle Strain Injuries. *Am. J. Sports Med.* 37, 1135–1142. <https://doi.org/10.1177/0363546508330974>

- Harmon, K.G., 2010. Muscle injuries and PRP: what does the science say? *Br. J. Sports Med.* 44, 616–617. <https://doi.org/10.1136/bjsm.2010.074138>
- Harrison, T.E., Bowler, J., Levins, T.N., Reeves, K.D., Cheng, A.-L., 2021. Platelet-Rich Plasma Centrifugation Changes Leukocyte Ratios. *Cureus* 13, e14470. <https://doi.org/10.7759/cureus.14470>
- Hartley, C., 2010. Treatment of Corneal Ulcers: What are the Medical Options? *J. Feline Med. Surg.* 12, 384–397. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.03.012>
- Hatakeyama, I., Marukawa, E., Takahashi, Y., Omura, K., 2014. Effects of platelet-poor plasma, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin on healing of extraction sockets with buccal dehiscence in dogs. *Tissue Eng. Part A* 20, 874–882. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2013.0058>
- He, L., Lin, Y., Hu, X., Zhang, Y., Wu, H., 2009. 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 Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 108, 707–713. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.06.044>
- Ho, L.K., Baltzer, W.I., Nemanic, S., Stieger-Vanegas, S.M., 2015. Single ultrasound-guided platelet-rich plasma injection for treatment of supraspinatus tendinopathy in dogs. *Can. Vet. J.* 56, 845–849.
- Huang, Y., Li, Z., Van Dessel, J., Salmon, B., Huang, B., Lambrichts, I., Politis, C., Jacobs, R., 2019. Effect of platelet-rich plasma on peri-implant trabecular bone volume and architecture: A preclinical micro-CT study in beagle dogs. *Clin. Oral Implants Res.* 30, 1190–1199. <https://doi.org/10.1111/clr.13532>
- Hussain, M., Shtein, R.M., Sugar, A., Soong, H.K., Woodward, M.A., DeLoss, K., Mian, S.I., 2014. Long-term use of autologous serum 50% eye drops for the treatment of dry eye disease. *Cornea* 33, 1245–1251. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000271>
- Iacopetti, I., Patruno, M., Melotti, L., Martinello, T., Bedin, S., Badon, T., Righetto, E., Perazzi, A., 2020. Autologous Platelet-Rich Plasma Enhances the Healing of Large Cutaneous Wounds in Dogs. *Front. Vet. Sci.* 7, 575449. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.575449>
- Jeong, K.-I., Kim, S.-G., Oh, J.-S., Lee, Sung-Yong, Cho, Y.-S., Yang, S.-S., Park, S.-C., You, J.-S., Lim, S.-C., Jeong, M.-A., Kim, J.-S., Lee, Sook-Young, 2013. Effect of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin on peri-implant bone defects in dogs. *J. Biomed. Nanotechnol.* 9, 535–537. <https://doi.org/10.1166/jbn.2013.1503>
- Jeyaraj, P.E., Chakranarayan, A., 2018. Soft Tissue Healing and Bony Regeneration of Impacted Mandibular Third Molar Extraction Sockets, Following Postoperative Incorporation of Platelet-rich Fibrin. *Ann. Maxillofac. Surg.* 8, 10–18. https://doi.org/10.4103/ams.ams_185_17
- K, O., A, M., J, H., J, F., M, K., C, K., C, L., W, K., J, W.-M., 2014. Autologous protein solution prepared from the blood of osteoarthritic patients contains an enhanced profile of anti-inflammatory cytokines and anabolic growth factors. *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* 32. <https://doi.org/10.1002/jor.22671>
- Kalfas, I.H., 2001. Principles of bone healing. *Neurosurg. Focus* 10, E1. <https://doi.org/10.3171/foc.2001.10.4.2>
- Kanitkar, M., Tailor, H.D., Khan, W.S., 2011. The Use of Growth Factors and Mesenchymal Stem Cells in Orthopaedics. *Open Orthop. J.* 5, 271–275. <https://doi.org/10.2174/1874325001105010271>
- Kapoor, M., Martel-Pelletier, J., Lajeunesse, D., Pelletier, J.-P., Fahmi, H., 2011. Role of

- proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 7, 33–42. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.196>
- Kardos, D., Simon, M., Vácz, G., Hinsenkamp, A., Holczer, T., Cseh, D., Sárközi, A., Szenthe, K., Bánáti, F., Szathmary, S., Nehrer, S., Kuten, O., Masteling, M., Lacza, Z., Hornyák, I., 2019. The Composition of Hyperacute Serum and Platelet-Rich Plasma Is Markedly Different despite the Similar Production Method. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 721. <https://doi.org/10.3390/ijms20030721>
- Karimi, K., Rockwell, H., 2019. The Benefits of Platelet-Rich Fibrin. *Facial Plast. Surg. Clin. N. Am.* 27, 331–340. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.03.005>
- Kaux, J.-F., Le Goff, C., Renouf, J., Peters, P., Lutteri, L., Gothot, A., Crielaard, J.-M., 2011. Comparison of the platelet concentrations obtained in platelet-rich plasma (PRP) between the GPS™ II and GPS™ III systems. *Pathol. Biol. (Paris)* 59, 275–277. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2010.11.002>
- Kawase, T., 2015. Platelet-rich plasma and its derivatives as promising bioactive materials for regenerative medicine: basic principles and concepts underlying recent advances. *Odontology* 103, 126–135. <https://doi.org/10.1007/s10266-015-0209-2>
- Kawase, T., Okuda, K., Wolff, L.F., Yoshie, H., 2003. Platelet-Rich Plasma-Derived Fibrin Clot Formation Stimulates Collagen Synthesis in Periodontal Ligament and Osteoblastic Cells In Vitro. *J. Periodontol.* 74, 858–864. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.6.858>
- Kazemi, D., Fakhrjou, A., 2015. Leukocyte and Platelet Rich Plasma (L-PRP) Versus Leukocyte and Platelet Rich Fibrin (L-PRF) For Articular Cartilage Repair of the Knee: A Comparative Evaluation in an Animal Model. *Iran. Red Crescent Med. J.* 17, e19594. <https://doi.org/10.5812/ircmj.19594>
- Keceli, H.G., Sengun, D., Berberoğlu, A., Karabulut, E., 2008. Use of platelet gel with connective tissue grafts for root coverage: a randomized-controlled trial. *J. Clin. Periodontol.* 35, 255–262. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01181.x>
- Keene, D.J., Alsousou, J., Willett, K., 2016. How effective are platelet rich plasma injections in treating musculoskeletal soft tissue injuries? *BMJ* 352, i517. <https://doi.org/10.1136/bmj.i517>
- Khan, M., Bedi, A., 2015. Cochrane in CORR®: Platelet-rich Therapies for Musculoskeletal Soft Tissue Injuries (Review). *Clin. Orthop.* 473, 2207–2213. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4207-z>
- Kim, E.S., Park, E.J., Choung, P.H., 2001. Platelet concentration and its effect on bone formation in calvarial defects: an experimental study in rabbits. *J. Prosthet. Dent.* 86, 428–433. <https://doi.org/10.1067/mpr.2001.115874>
- Kim, G.B., Seo, M.-S., Park, W.T., Lee, G.W., 2020. Bone Marrow Aspirate Concentrate: Its Uses in Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 3224. <https://doi.org/10.3390/ijms21093224>
- Kim, K.M., Shin, Y.-T., Kim, H.K., 2012. Effect of autologous platelet-rich plasma on persistent corneal epithelial defect after infectious keratitis. *Jpn. J. Ophthalmol.* 56, 544–550. <https://doi.org/10.1007/s10384-012-0175-y>
- Kim, S.E., Lee, M.-K., Seo, K., 2018. Clinical Application of Serum Eye Drops for Herpetic Keratitis in Cats: A Pilot Study. 16.
- King, W., Cawood, K., Bookmiller, M., 2021. The Use of Autologous Protein Solution (Pro-Stride®) and Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma (Restigen®) in Canine Medicine. *Vet. Med. Res. Rep.* 12, 53–65. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S286913>
- Kitazawa, T., Kinoshita, S., Fujita, K., Araki, K., Watanabe, H., Ohashi, Y., Manabe, R., 1990.

- The mechanism of accelerated corneal epithelial healing by human epidermal growth factor. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 31, 1773–1778.
- Klenkler, B., Sheardown, H., Jones, L., 2007. Growth Factors in the Tear Film: Role in Tissue Maintenance, Wound Healing, and Ocular Pathology. *Ocul. Surf.* 5, 228–239. [https://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70613-4](https://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70613-4)
- Kobayashi, M., Kawase, T., Okuda, K., Wolff, L., Yoshie, H., 2015. In vitro immunological and biological evaluations of the angiogenic potential of platelet-rich fibrin preparations: a standardized comparison with PRP preparations. *Int. J. Implant Dent.* 1, 31. <https://doi.org/10.1186/s40729-015-0032-0>
- Koh, Y.-G., Kwon, O.-R., Kim, Y.-S., Choi, Y.-J., 2014. Comparative outcomes of open-wedge high tibial osteotomy with platelet-rich plasma alone or in combination with mesenchymal stem cell treatment: a prospective study. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* 30, 1453–1460. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2014.05.036>
- Kon, E., Engebretsen, L., Verdonk, P., Nehrer, S., Filardo, G., 2020. Autologous Protein Solution Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: 3-Year Results. *Am. J. Sports Med.* 48, 2703–2710. <https://doi.org/10.1177/0363546520944891>
- Kon, E., Mandelbaum, B., Buda, R., Filardo, G., Delcogliano, M., Timoncini, A., Fornasari, P.M., Giannini, S., Marcacci, M., 2011. Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection Versus Hyaluronic Acid Viscosupplementation as Treatments for Cartilage Pathology: From Early Degeneration to Osteoarthritis. *Arthroscopy* 27, 1490–1501. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.05.011>
- Kornsuthisopon, C., Pirarat, N., Osathanon, T., Kalpravidh, C., 2020. Autologous platelet-rich fibrin stimulates canine periodontal regeneration. *Sci. Rep.* 10, 1850. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58732-x>
- Kuten, O., Simon, M., Hornyák, I., De Luna-Preitschopf, A., Nehrer, S., Lacza, Z., 2018. The Effects of Hyperacute Serum on Adipogenesis and Cell Proliferation of Mesenchymal Stromal Cells. *Tissue Eng. Part A* 24, 1011–1021. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2017.0384>
- Lafzi, A., Faramarzi, M., Shirmohammadi, A., Behroozian, A., Kashefimehr, A., Khashabi, E., 2012. Subepithelial connective tissue graft with and without the use of plasma rich in growth factors for treating root exposure. *J. Periodontal Implant Sci.* 42, 196–203. <https://doi.org/10.5051/jpis.2012.42.6.196>
- Lansdown, A.B.G., 2002. Calcium: a potential central regulator in wound healing in the skin. *Wound Repair Regen. Off. Publ. Wound Heal. Soc. Eur. Tissue Repair Soc.* 10, 271–285. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2002.10502.x>
- Lasarzik, J., Bondzio, A., Rettig, M., Estrada, R., Klaus, C., Ehrle, A., Einspanier, R., Lischer, C.J., 2018. Evaluation of Two Protocols Using Autologous Conditioned Serum for Intra-articular Therapy of Equine Osteoarthritis—A Pilot Study Monitoring Cytokines and Cartilage-Specific Biomarkers. *J. Equine Vet. Sci.* 60, 35–42.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2016.09.014>
- le gall, M., 2014. Functional study of oncogenic KIT : New strategies for selective oncogenic KIT-signaling inactivation.
- Lee, S., Cheong, J., Lee, J.-M., 2018. Clinical Application of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) on Delayed Wound Healing of a Dog with Burns. *J. Vet. Clin.* 35, 229–232. <https://doi.org/10.17555/jvc.2018.10.35.5.229>
- Li, H., Hicks, J.J., Wang, L., Oyster, N., Philippon, M.J., Hurwitz, S., Hogan, M.V., Huard, J., 2016. Customized platelet-rich plasma with transforming growth factor β 1

- neutralization antibody to reduce fibrosis in skeletal muscle. *Biomaterials* 87, 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.02.017>
- Li, Z.-H., Wu, G.-F., Song, H.-Q., Huang, K., Wu, B., Xu, X.-L., Zhu, L.-X., 2022. Artificial Dermal Scaffold Loaded with Platelet-Rich Plasma Promotes Wound Healing in Pigs by Favoring Angiogenesis. *Med. Sci. Monit.* 28. <https://doi.org/10.12659/MSM.936186>
- Lieberman, J.R., Daluiski, A., Einhorn, T.A., 2002. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J. Bone Joint Surg. Am.* 84, 1032–1044. <https://doi.org/10.2106/00004623-200206000-00022>
- Lin, C.-Y., 2022. Treatment Effect of Platelet Gel on Reconstructing Bone Defects and Nonunions: A Review of In Vivo Human Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 23. <https://doi.org/10.3390/ijms231911377>
- Lin, H.-S., Lin, S.-L., Chang, F.-J., 2018. Effects of autologous serum eye drops for treatment of keratoconjunctivitis sicca in dogs. *Taiwan Vet. J.* 44, 111–117. <https://doi.org/10.1142/S1682648518500051>
- López, S., Vilar, J.M., Sopena, J.J., Damià, E., Chicharro, D., Carrillo, J.M., Cuervo, B., Rubio, M., 2019. Assessment of the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Traumatic Canine Fractures. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 1075. <https://doi.org/10.3390/ijms20051075>
- López-Plandolit, S., Morales, M.-C., Freire, V., Etxebarria, J., Durán, J.A., 2010. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects. *Cornea* 29, 843–848. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181a81820>
- López-Plandolit, S., Morales, M.-C., Freire, V., Grau, A.E., Durán, J.A., 2011. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. *Cornea* 30, 1312–1317. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31820d86d6>
- Lu, H.H., Vo, J.M., Chin, H.S., Lin, J., Cozin, M., Tsay, R., Eisig, S., Landesberg, R., 2008. Controlled delivery of platelet-rich plasma-derived growth factors for bone formation. *J. Biomed. Mater. Res. A* 86, 1128–1136. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31740>
- M, R., F, P., F, C., M, P., 2002. Osteogenesis distraction and platelet-rich plasma for bone restoration of the severely atrophic mandible: preliminary results. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 60. <https://doi.org/10.1053/joms.2002.33107>
- Margolis, D.J., Kantor, J., Santanna, J., Strom, B.L., Berlin, J.A., 2001. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care* 24, 483–488. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.3.483>
- Martínez, C.E., Smith, P.C., Palma Alvarado, V.A., 2015. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update. *Front. Physiol.* 6, 290. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00290>
- Martins, R.P., Hartmann, D.D., de Moraes, J.P., Soares, F.A.A., Puntel, G.O., 2016. Platelet-rich plasma reduces the oxidative damage determined by a skeletal muscle contusion in rats. *Platelets* 27, 784–790. <https://doi.org/10.1080/09537104.2016.1184752>
- Marx, R.E., 2001. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP?: *Implant Dent.* 10, 225–228. <https://doi.org/10.1097/00008505-200110000-00002>
- Marx, R.E., Carlson, E.R., Eichstaedt, R.M., Schimmele, S.R., Strauss, J.E., Georgeff, K.R., 1998. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 85, 638–646. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(98\)90029-4](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(98)90029-4)

- Masoudi, E.A., Ribas, J., Kaushik, G., Leijten, J., Khademhosseini, A., 2016. Platelet-Rich Blood Derivatives for Stem Cell-Based Tissue Engineering and Regeneration. *Curr. Stem Cell Rep.* 2, 33–42. <https://doi.org/10.1007/s40778-016-0034-8>
- Mazzucco, L., Medici, D., Serra, M., Panizza, R., Rivara, G., Orecchia, S., Libener, R., Cattana, E., Levis, A., Betta, P.G., Borzini, P., 2004. The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. *Transfusion (Paris)* 44, 1013–1018. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.03366.x>
- McCarrel, T., Fortier, L., 2009. Temporal growth factor release from platelet-rich plasma, trehalose lyophilized platelets, and bone marrow aspirate and their effect on tendon and ligament gene expression. *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* 27, 1033–1042. <https://doi.org/10.1002/jor.20853>
- Meijer, H., Reinecke, J., Becker, C., Tholen, G., Wehling, P., 2003. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm. Res. Off. J. Eur. Histamine Res. Soc. AI* 52, 404–407. <https://doi.org/10.1007/s00011-003-1197-1>
- Merayo-Llodes, J., Sanchez-Avila, R.M., Riestra, A.C., Anitua, E., Begoña, L., Orive, G., Fernandez-Vega, L., 2016. Safety and Efficacy of Autologous Plasma Rich in Growth Factors Eye Drops for the Treatment of Evaporative Dry Eye. *Ophthalmic Res.* 56, 68–73. <https://doi.org/10.1159/000444496>
- Messadi, Y., 2018. Plasma riche en fibrine injectable (IPRF) avec Cellules Stromales Mésoenchymateuses (CSM).
- Messori, M.R., Nagata, M.J.H., Mariano, R.C., Dornelles, R.C.M., Bomfim, S.R.M., Fucini, S.E., Garcia, V.G., Bosco, A.F., 2008. Bone healing in critical-size defects treated with platelet-rich plasma: a histologic and histometric study in rat calvaria. *J. Periodontal Res.* 43, 217–223. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2007.01017.x>
- Metheetrairut, C., Ngowyutagon, P., Tunganuntarat, A., Khowawisetsut, L., Kittisares, K., Tanthuvanit, P., 2022. Comparison of Epitheliotropic Growth Factors in Platelet-Rich Plasma Versus Autologous Serum and Their Treatment Efficacy in Dry Eye Diseases. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1350899/v1>
- Miroshnychenko, O., Chang, W.-T., Dragoo, J.L., 2017. The Use of Platelet-Rich and Platelet-Poor Plasma to Enhance Differentiation of Skeletal Myoblasts: Implications for the Use of Autologous Blood Products for Muscle Regeneration. *Am. J. Sports Med.* 45, 945–953. <https://doi.org/10.1177/0363546516677547>
- Mirza, M.H., Bommala, P., Richbourg, H.A., Rademacher, N., Kearney, M.T., Lopez, M.J., 2016. Gait Changes Vary among Horses with Naturally Occurring Osteoarthritis Following Intra-articular Administration of Autologous Platelet-Rich Plasma. *Front. Vet. Sci.* 3.
- Mosbah, E., Abouelnasr, K.S., 2015. Commercial polyester/cotton fabric (Damour): a novel prosthetic material for hernioplasty in ruminants. *Iran. J. Vet. Res.* 16, 105–109.
- Moser, C., 2010. Response to: cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection. *Arthritis Res. Ther.* 12, 410; author reply 411. <https://doi.org/10.1186/ar3146>
- Murray, M.M., Spindler, K.P., Devin, C., Snyder, B.S., Muller, J., Takahashi, M., Ballard, P., Nanney, L.B., Zurakowski, D., 2006. Use of a collagen-platelet rich plasma scaffold to stimulate healing of a central defect in the canine ACL. *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* 24, 820–830. <https://doi.org/10.1002/jor.20073>
- MUSTOE, T.A., PIERCE, G.F., MORISHIMA, C., DEUEL, T.F., 1991. Growth factor-induced

- acceleration of tissue repair through direct and inductive activities in a rabbit dermal ulcer model. *Growth Factor-Induc. Accel. Tissue Repair Direct Inductive Act. Rabbit Dermal Ulcer Model* 87, 694–703.
- Nanney, L.B., 1990. Epidermal and dermal effects of epidermal growth factor during wound repair. *J. Invest. Dermatol.* 94, 624–629.
<https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12876204>
- Nikolidakis, D., van den Dolder, J., Wolke, J.G.C., Jansen, J.A., 2008. Effect of platelet-rich plasma on the early bone formation around Ca-P-coated and non-coated oral implants in cortical bone. *Clin. Oral Implants Res.* 19, 207–213.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2007.01456.x>
- Nishiyama, K., Okudera, T., Watanabe, T., Isobe, K., Suzuki, M., Masuki, H., Okudera, H., Uematsu, K., Nakata, K., Kawase, T., 2016. Basic characteristics of plasma rich in growth factors (PRGF): blood cell components and biological effects. *Clin. Exp. Dent. Res.* 2, 96–103. <https://doi.org/10.1002/cre2.26>
- nstride autologous-protein-solution-scientific-narrative.pdf [WWW Document], n.d. URL <https://www.dcknee.com/wp-content/uploads/nstride-autologous-protein-solution-scientific-narrative.pdf> (accessed 2.11.24).
- Ogundipe, O.K., Ugboko, V.I., Owotade, F.J., 2011. Can autologous platelet-rich plasma gel enhance healing after surgical extraction of mandibular third molars? *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 69, 2305–2310.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.02.014>
- Okuda, K., Kawase, T., Momose, M., Murata, M., Saito, Y., Suzuki, H., Wolff, L.F., Yoshie, H., 2003. Platelet-Rich Plasma Contains High Levels of Platelet-Derived Growth Factor and Transforming Growth Factor- β and Modulates the Proliferation of Periodontally Related Cells In Vitro. *J. Periodontol.* 74, 849–857.
<https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.6.849>
- Olmos Calvo, I., Kuten-Pella, O., Kramer, K., Madár, Á., Takács, S., Kardos, D., Simon, D., Erdő-Bonyár, S., Berki, T., De Luna, A., Nehrer, S., Lacza, Z., 2021. Optimization of Lyophilized Hyperacute Serum (HAS) as a Regenerative Therapeutic in Osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 7496. <https://doi.org/10.3390/ijms22147496>
- Otahal, A., Kramer, K., Kuten-Pella, O., Weiss, R., Stotter, C., Lacza, Z., Weber, V., Nehrer, S., De Luna, A., 2020. Characterization and Chondroprotective Effects of Extracellular Vesicles From Plasma- and Serum-Based Autologous Blood-Derived Products for Osteoarthritis Therapy. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 8.
- Oudelaar, B.W., Peerbooms, J.C., Huis In 't Veld, R., Vochteloo, A.J.H., 2019. Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature. *Am. J. Sports Med.* 47, 479–487.
<https://doi.org/10.1177/0363546517746112>
- Palmer, G., Guerne, P.-A., Mezin, F., Maret, M., Guicheux, J., Goldring, M.B., Gabay, C., 2002. Production of interleukin-1 receptor antagonist by human articular chondrocytes. *Arthritis Res.* 4, 226–231. <https://doi.org/10.1186/ar411>
- Pflugfelder, S.C., Jones, D., Ji, Z., Afonso, A., Monroy, D., 1999. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr. Eye Res.* 19, 201–211. <https://doi.org/10.1076/ceyr.19.3.201.5309>
- Pierce, G.F., Mustoe, T.A., Altrock, B.W., Deuel, T.F., Thomason, A., 1991. Role of platelet-derived growth factor in wound healing. *J. Cell. Biochem.* 45, 319–326.
<https://doi.org/10.1002/jcb.240450403>
- Prakash, S., Thakur, A., 2011. Platelet Concentrates: Past, Present and Future. *J.*

- Maxillofac. Oral Surg. 10, 45–49. <https://doi.org/10.1007/s12663-011-0182-4>
- Puhm, F., Boilard, E., Machlus, K.R., 2021. Platelet Extracellular Vesicles. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 41, 87–96. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314644>
- Punduk, Z., Oral, O., Ozkayin, N., Rahman, K., Varol, R., 2016. Single dose of intra-muscular platelet rich plasma reverses the increase in plasma iron levels in exercise-induced muscle damage: A pilot study. *J. Sport Health Sci.* 5, 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2014.11.005>
- Rai, B., Ho, K.H., Lei, Y., Si-Hoe, K.-M., Teo, C.-M.J., Yacob, K. bin, Chen, F., Ng, F.-C., Teoh, S.H., 2007. Polycaprolactone-20% Tricalcium Phosphate Scaffolds in Combination With Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Critical-Sized Defects of the Mandible: A Pilot Study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 65, 2195–2205. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.11.026>
- Rawat, P., Agrawal, R., Bhaisare, V., Walia, S., Kori, N., Gupta, R., 2022. Autologous platelet-rich plasma eye drop versus artificial tear eye drop for symptomatic dry eye disease: A prospective comparative interventional study. *Indian J. Ophthalmol.* 70, 1549–1553. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2595_21
- Razak, H., Chew, D., Kazezian, Z., Bull, A., 2021. Autologous Protein Solution -A Promising Solution for Osteoarthritis? *EFORT Open Rev.* 6. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.6.200040>
- Rendu, F., Brohard-Bohn, B., 2001. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets* 12, 261–273. <https://doi.org/10.1080/09537100120068170>
- Rodeck, U., Jost, M., Kari, C., Shih, D.T., Lavker, R.M., Ewert, D.L., Jensen, P.J., 1997. EGF-R dependent regulation of keratinocyte survival. *J. Cell Sci.* 110 (Pt 2), 113–121. <https://doi.org/10.1242/jcs.110.2.113>
- Roldán, J.C., Jepsen, S., Schmidt, C., Knüppel, H., Rueger, D.C., Açil, Y., Terheyden, H., 2004. Sinus floor augmentation with simultaneous placement of dental implants in the presence of platelet-rich plasma or recombinant human bone morphogenetic protein-7. *Clin. Oral Implants Res.* 15, 716–723. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2004.01070.x>
- Rossi, L.A., Molina Rómoli, A.R., Bertona Altieri, B.A., Burgos Flor, J.A., Scordo, W.E., Elizondo, C.M., 2017. Does platelet-rich plasma decrease time to return to sports in acute muscle tear? A randomized controlled trial. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA* 25, 3319–3325. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4129-7>
- Rughetti, A., Giusti, I., D'Ascenzo, S., Leocata, P., Carta, G., Pavan, A., Dell'Orso, L., Dolo, V., 2008. Platelet gel-released supernatant modulates the angiogenic capability of human endothelial cells. *Blood Transfus. Trasfus. Sangue* 6, 12–17. <https://doi.org/10.2450/2008.0026-07>
- Sample, S.J., Racette, M.A., Hans, E.C., Volstad, N.J., Schaefer, S.L., Bleedorn, J.A., Little, J.P., Waller, K.R., Hao, Z., Block, W.F., Muir, P., 2018. Use of a platelet-rich plasma-collagen scaffold as a bioenhanced repair treatment for management of partial cruciate ligament rupture in dogs. *PLoS ONE* 13, e0197204. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197204>
- Sanchez, M., Anitua, E., Cugat, R., Azofra, J., Guadilla, J., Seijas, R., Andia, I., 2009. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors. *J. Orthop. Trauma* 23, 52–59. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e31818faded>
- Sánchez, M., Anitua, E., Delgado, D., Sanchez, P., Prado, R., Goiriena, J.J., Prosper, F., Orive, G., Padilla, S., 2016. A new strategy to tackle severe knee osteoarthritis:

- Combination of intra-articular and intraosseous injections of Platelet Rich Plasma. *Expert Opin. Biol. Ther.* 16, 627–643. <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1157162>
- Sánchez, M., Fiz, N., Guadilla, J., Padilla, S., Anitua, E., Sánchez, P., Delgado, D., 2014. Intraosseous Infiltration of Platelet-Rich Plasma for Severe Knee Osteoarthritis. *Arthrosc. Tech.* 3, e713–e717. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2014.09.006>
- Scully, D., Naseem, K.M., Matsakas, A., 2018. Platelet biology in regenerative medicine of skeletal muscle. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* 223, e13071. <https://doi.org/10.1111/apha.13071>
- Seidel, S.R.T., Vendruscolo, C.P., Moreira, J.J., Fülber, J., Ottaiano, T.F., Oliva, M.L.V., Michelacci, Y.M., Baccarin, R.Y.A., 2019. Does Double Centrifugation Lead to Premature Platelet Aggregation and Decreased TGF- β 1 Concentrations in Equine Platelet-Rich Plasma? *Vet. Sci.* 6, 68. <https://doi.org/10.3390/vetsci6030068>
- Seitz, M., Loetscher, P., Dewald, B., Towbin, H., Ceska, M., Baggiolini, M., 1994. Production of interleukin-1 receptor antagonist, inflammatory chemotactic proteins, and prostaglandin E by rheumatoid and osteoarthritic synoviocytes--regulation by IFN-gamma and IL-4. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 152, 2060–2065.
- Sermer, C., Devitt, B., Chahal, J., Kandel, R., Theodoropoulos, J., 2015. The Addition of Platelet-Rich Plasma to Scaffolds Used for Cartilage Repair: A Review of Human and Animal Studies. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* 31, 1607–1625. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2015.01.027>
- Setayesh, K., Villarreal, A., Gottschalk, A., Tokish, J.M., Choate, W.S., 2018. Treatment of Muscle Injuries with Platelet-Rich Plasma: a Review of the Literature. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 11, 635–642. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9526-8>
- Shafieian, R., Matin, M.M., Rahpeyma, A., Fazel, A., Sedigh, H.S., Nabavi, A.S., Hassanzadeh, H., Ebrahimzadeh-Bideskan, A., 2017a. Effects of Human Adipose-derived Stem Cells and Platelet-Rich Plasma on Healing Response of Canine Alveolar Surgical Bone Defects. *Arch. Bone Jt. Surg.* 5, 406–418.
- Shafieian, R., Matin, M.M., Rahpeyma, A., Fazel, A., Sedigh, H.S., Sadr-Nabavi, A., Hassanzadeh, H., Ebrahimzadeh-Bideskan, A., 2017b. The effect of platelet-rich plasma on human mesenchymal stem cell-induced bone regeneration of canine alveolar defects with calcium phosphate-based scaffolds. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 20, 1131–1140. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2017.9447>
- Sharun, K, Jambagi, K., Dhama, K., Kumar, R., Pawde, A.M., Amarpal, 2021. Therapeutic Potential of Platelet-Rich Plasma in Canine Medicine. *Arch. Razi Inst.* 76, 721–730. <https://doi.org/10.22092/ari.2021.355953.1749>
- Sharun, Khan, Pawde, A.M., Amarpal, 2021. Classification and coding systems for platelet-rich plasma (PRP): a peek into the history. *Expert Opin. Biol. Ther.* 21, 121–123. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1846715>
- Shashank, B., Bhushan, M., 2021. Injectable Platelet-Rich Fibrin (PRF): The newest biomaterial and its use in various dermatological conditions in our practice: A case series. *J. Cosmet. Dermatol.* 20, 1421–1426. <https://doi.org/10.1111/jocd.13742>
- Sheth, U., Dwyer, T., Smith, I., Wasserstein, D., Theodoropoulos, J., Takhar, S., Chahal, J., 2018. Does Platelet-Rich Plasma Lead to Earlier Return to Sport When Compared With Conservative Treatment in Acute Muscle Injuries? A Systematic Review and Meta-analysis. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* 34, 281-288.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2017.06.039>
- Siebrecht, M.A.N., De Rooij, P.P., Arm, D.M., Olsson, M.L., Aspenberg, P., 2002. Platelet

- concentrate increases bone ingrowth into porous hydroxyapatite. *Orthopedics* 25, 169–172. <https://doi.org/10.3928/0147-7447-20020201-22>
- Silva, R.F., Carmona, J.U., Rezende, C.M.F., 2013. Intra-articular injections of autologous platelet concentrates in dogs with surgical reparation of cranial cruciate ligament rupture. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 26, 285–290. <https://doi.org/10.3415/VCOT-12-06-0075>
- Simion, T., Dinescu, S., Jianu, D., Costache, M., Nazarie, S., Samoila, I., Selaru, A., 2018. Multiple benefits of platelet-rich plasma for regenerative medicine therapies. *Romanian Biotechnol. Lett.* 23, 13933–13939.
- Simona, D.P., 2017. Platelet Rich Plasma Eye Drops: Preparation, Storage and Clinical Use in Dogs and Cats. Preliminary Results. *Arch. Vet. Sci. Technol.*
- Soares, C.S., Babo, P.S., Faria, S., Pires, M.A., Carvalho, P.P., 2021a. Standardized Platelet-Rich Fibrin (PRF) from canine and feline origin: An analysis on its secretome pattern and architectural structure. *Cytokine* 148, 155695. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155695>
- Soares, C.S., Babo, P.S., Reis, R.L., Carvalho, P.P., Gomes, M.E., 2021b. Platelet-Derived Products in Veterinary Medicine: A New Trend or an Effective Therapy? *Trends Biotechnol.* 39, 225–243. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.07.011>
- Soares, C.S., Barros, L.C., Saraiva, V., Gomez-Florit, M., Babo, P.S., Dias, I.R., Reis, R.L., Carvalho, P.P., Gomes, M.E., 2018. Bioengineered surgical repair of a chronic oronasal fistula in a cat using autologous platelet-rich fibrin and bone marrow with a tailored 3D printed implant. *J. Feline Med. Surg.* 20, 835–843. <https://doi.org/10.1177/1098612X18789549>
- Solheim, E., 1998. Growth factors in bone. *Int. Orthop.* 22, 410–416. <https://doi.org/10.1007/s002640050290>
- Soontararak, S., Ardaum, P., Senarat, N., Yangtara, S., Lekcharoensuk, C., Putchong, I., Kashemsant, N., Vijarnsorn, M., Chow, L., Dow, S., Lekcharoensuk, P., 2022. In Vitro Anti-Inflammatory and Regenerative Effects of Autologous Conditioned Serum from Dogs with Osteoarthritis. *Anim. Open Access J. MDPI* 12, 2717. <https://doi.org/10.3390/ani12192717>
- Souza, T.F.B., Andrade, A.L., Ferreira, G.T.N.M., Sakamoto, S.S., Albuquerque, V.B., Bonfim, S.R.M., Luvizotto, M.C.R., Louzada, M.J.Q., 2012. Healing and expression of growth factors (TGF- β and PDGF) in canine radial ostectomy gap containing platelet-rich plasma. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* VCOT 25, 445–452. <https://doi.org/10.3415/VCOT-10-10-0146>
- Sphoorthi Anup Belludi, B., Laveena Singhal, B., Madhuri Gubbala, B., 2021. Peripheral Blood Mesenchymal Stem Cells and Platelet Rich Fibrin Matrix in the Management of Class II Gingival Recession: A Case Report. *J. Dent.* 22, 67. <https://doi.org/10.30476/DENTJODS.2020.81784.0>
- Sprugel, K.H., Greenhalgh, D.G., Murray, M.J., Ross, R., 1991. Platelet-derived growth factor and impaired wound healing. *Prog. Clin. Biol. Res.* 365, 327–340.
- Srinivas, B., Das, P., Rana, M.M., Qureshi, A.Q., Vaidya, K.C., Ahmed Raziuddin, S.J., 2018. Wound Healing and Bone Regeneration in Postextraction Sockets with and without Platelet-rich Fibrin. *Ann. Maxillofac. Surg.* 8, 28–34. https://doi.org/10.4103/ams.ams_153_17
- Staffing, E., 2004. The Basic Biology of Platelet Growth Factors [WWW Document]. *Perfusion.com*. URL <https://perfusion.com/the-basic-biology-of-platelet-growth-factors/> (accessed

1.10.24).

- Stambolsky, C., Rodríguez-Benítez, S., Gutiérrez-Pérez, J.L., Torres-Lagares, D., Martín-González, J., Segura-Egea, J.J., 2016. Histologic characterization of regenerated tissues after pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis using tri-antibiotic paste and platelet-rich plasma. *Arch. Oral Biol.* 71, 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.07.007>
- Stammers, A.H., Trowbridge, C.C., Marko, M., Woods, E.L., Brindisi, N., Pezzuto, J., Klayman, M., Fleming, S., Petzold, J., 2009. Autologous Platelet Gel: Fad or Savoir? Do We Really Know? *J. Extra. Corpor. Technol.* 41, P25–P30.
- Stenberg, B.D., Phillips, L.G., Hokanson, J.A., Heggors, J.P., Robson, M.C., 1991. Effect of bFGF on the inhibition of contraction caused by bacteria. *J. Surg. Res.* 50, 47–50. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(91\)90008-a](https://doi.org/10.1016/0022-4804(91)90008-a)
- Sultan, A., 2010. Five-minute preparation of platelet-poor plasma for routine coagulation testing. *East. Mediterr. Health J. Rev. Sante Mediterr. Orient. Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit* 16, 233–236.
- Sundman, E.A., Cole, B.J., Fortier, L.A., 2011. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am. J. Sports Med.* 39, 2135–2140. <https://doi.org/10.1177/0363546511417792>
- Suthar, M., Gupta, S., Bukhari, S., Ponemone, V., 2017. Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series. *J. Biomed. Sci.* 24, 16. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0324-1>
- Suzuki, S., Morimoto, N., Ikada, Y., 2013. Gelatin gel as a carrier of platelet-derived growth factors. *J. Biomater. Appl.* 28, 595–606. <https://doi.org/10.1177/0885328212468183>
- Tambella, A.M., Attili, A.R., Dini, F., Palumbo Piccionello, A., Vullo, C., Serri, E., Scrollavezza, P., Dupré, G., 2014. Autologous platelet gel to treat chronic decubital ulcers: a randomized, blind controlled clinical trial in dogs. *Vet. Surg. VS* 43, 726–733. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2014.12148.x>
- Tambella, A.M., Bartocetti, F., Rossi, G., Galosi, L., Catone, G., Falcone, A., Vullo, C., 2020. Effects of Autologous Platelet-Rich Fibrin in Post-Extraction Alveolar Sockets: A Randomized, Controlled Split-Mouth Trial in Dogs with Spontaneous Periodontal Disease. *Anim. Open Access J. MDPI* 10, 1343. <https://doi.org/10.3390/ani10081343>
- Tamimi, F.M., Montalvo, S., Tresguerres, I., Blanco Jerez, L., 2007. A comparative study of 2 methods for obtaining platelet-rich plasma. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 65, 1084–1093. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.09.012>
- Textor, J., 2011. Autologous Biologic Treatment for Equine Musculoskeletal Injuries: Platelet-Rich Plasma and IL-1 Receptor Antagonist Protein. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract., Cell-based Therapies in Orthopedics* 27, 275–298. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2011.05.001>
- Tobita, M., Uysal, C.A., Guo, X., Hyakusoku, H., Mizuno, H., 2013. Periodontal tissue regeneration by combined implantation of adipose tissue-derived stem cells and platelet-rich plasma in a canine model. *Cytotherapy* 15, 1517–1526. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.05.007>
- Torabinejad, M., Milan, M., Shabahang, S., Wright, K.R., Faras, H., 2015. Histologic examination of teeth with necrotic pulps and periapical lesions treated with 2 scaffolds: an animal investigation. *J. Endod.* 41, 846–852. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.01.026>
- Trisi, P., Rebaudi, A., Calvari, F., Lazzara, R.J., 2006. Sinus graft with biogran, autogenous

- bone, and PRP: a report of three cases with histology and micro-CT. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 26, 113–125.
- Tsai, W.-C., Yu, T.-Y., Chang, G.-J., Lin, L.-P., Lin, M.-S., Pang, J.-H.S., 2018. Platelet-Rich Plasma Releasate Promotes Regeneration and Decreases Inflammation and Apoptosis of Injured Skeletal Muscle. *Am. J. Sports Med.* 46, 1980–1986. <https://doi.org/10.1177/0363546518771076>
- Váczi, G., Major, B., Gaál, D., Petrik, L., Horváthy, D.B., Han, W., Holczer, T., Simon, M., Muir, J.M., Hornyák, I., Lacza, Z., 2018. Hyperacute serum has markedly better regenerative efficacy than platelet-rich plasma in a human bone oxygen–glucose deprivation model. *Regen. Med.* 13, 531–543. <https://doi.org/10.2217/rme-2017-0141>
- Valiño-Cultelli, V., Varela-López, Ó., González-Cantalapiedra, A., 2021. Does PRGF Work? A Prospective Clinical Study in Dogs with A Novel Polylactic Acid Scaffold Injected with PRGF Using the Modified Maquet Technique. *Anim. Open Access J. MDPI* 11, 2404. <https://doi.org/10.3390/ani11082404>
- van Drumpt, R.A.M., van der Weegen, W., King, W., Toler, K., Macenski, M.M., 2016. Safety and Treatment Effectiveness of a Single Autologous Protein Solution Injection in Patients with Knee Osteoarthritis. *BioResearch Open Access* 5, 261–268. <https://doi.org/10.1089/biores.2016.0014>
- Vaquerizo, V., Plasencia, M.Á., Arribas, I., Seijas, R., Padilla, S., Orive, G., Anitua, E., 2013. Comparison of Intra-Articular Injections of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) Versus Durolane Hyaluronic Acid in the Treatment of Patients With Symptomatic Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* 29, 1635–1643. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2013.07.264>
- Vatnikov, Y., Erin, I., Suleimanov, S., Kulikov, E., Seleznev, S., Lutsay, V., Popova, I.A., Strizhakov, A., Vilkov, I., 2020. Effect of Autologous Plasma Treatment on the Cornea Regeneration with Keratoconjunctivitis Sicca in Dogs. *J. Anim. Health Prod.* 8. <https://doi.org/10.17582/journal.jahp/2020/8.1.1.7>
- Velich, N., Németh, Z., Hrabák, K., Suba, Z., Szabó, G., 2004. Repair of bony defect with combination biomaterials. *J. Craniofac. Surg.* 15, 11–15. <https://doi.org/10.1097/00001665-200401000-00006>
- Velloso Alvarez, A., Boone, L.H., Pondugula, S.R., Caldwell, F., Wooldridge, A.A., 2020. Effects of Autologous Conditioned Serum, Autologous Protein Solution, and Triamcinolone on Inflammatory and Catabolic Gene Expression in Equine Cartilage and Synovial Explants Treated With IL-1 β in Co-culture. *Front. Vet. Sci.* 7, 323. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00323>
- Venator, K., Frye, C., Gamble, L.-J., Wakshlag, J., 2020. Assessment of a Single Intra-Articular Stifle Injection of Pure Platelet Rich Plasma on Symmetry Indices in Dogs with Unilateral or Bilateral Stifle Osteoarthritis from Long-Term Medically Managed Cranial Cruciate Ligament Disease. *Vet. Med. Res. Rep.* Volume 11, 31–38. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S238598>
- Verma, U.P., Yadav, R.K., Dixit, M., Gupta, A., 2017. Platelet-rich Fibrin: A Paradigm in Periodontal Therapy – A Systematic Review. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* 7, 227–233. https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD_429_16
- Vitale, N.D., Vandenbulcke, F., Chisari, E., Iacono, F., Lovato, L., Di Matteo, B., Kon, E., 2019. Innovative regenerative medicine in the management of knee OA: The role of Autologous Protein Solution. *J. Clin. Orthop. Trauma* 10, 49–52. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.08.019>
- Wang, H.-L., Avila, G., 2007. Platelet Rich Plasma: Myth or Reality? *Eur. J. Dent.* 1,

192–194.

- Wang, L., Cao, K., Wei, Z., Baudouin, C., Labbé, A., Liang, Q., 2020. Autologous Serum Eye Drops versus Artificial Tear Drops for Dry Eye Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ophthalmic Res.* 63, 443–451. <https://doi.org/10.1159/000505630>
- Wanstrath, A.W., Hettlich, B.F., Su, L., Smith, A., Zekas, L.J., Allen, M.J., Bertone, A.L., 2016. Evaluation of a Single Intra-Articular Injection of Autologous Protein Solution for Treatment of Osteoarthritis in a Canine Population. *Vet. Surg.* VS 45, 764–774. <https://doi.org/10.1111/vsu.12512>
- Wehling, P., Evans, C., Wehling, J., Maixner, W., 2017. Effectiveness of intra-articular therapies in osteoarthritis: a literature review. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 9, 183–196. <https://doi.org/10.1177/1759720X17712695>
- Weinberger, T., 2008. Klinische Erfahrungen mit der Anwendung von ACS/ORTHOKIN/IRAP beim Pferd. *Pferde Spieg.* 11, 111–114. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1225792>
- Weiner, B.K., Walker, M., 2003. Efficacy of autologous growth factors in lumbar intertransverse fusions. *Spine* 28, 1968–1970; discussion 1971. <https://doi.org/10.1097/01.BRS.0000083141.02027.48>
- Wróbel-Dudzińska, D., Przekora, A., Kazimierczak, P., Ćwiklińska-Haszcz, A., Kosior-Jarecka, E., Żarnowski, T., 2023. The Comparison between the Composition of 100% Autologous Serum and 100% Platelet-Rich Plasma Eye Drops and Their Impact on the Treatment Effectiveness of Dry Eye Disease in Primary Sjogren Syndrome. *J. Clin. Med.* 12, 3126. <https://doi.org/10.3390/jcm12093126>
- Wu, T.E., Chen, C.J., Hu, C.-C., Cheng, C.-K., 2015. Easy-to-prepare autologous platelet-rich plasma in the treatment of refractory corneal ulcers. *Taiwan J. Ophthalmol.* 5, 132–135. <https://doi.org/10.1016/j.tjo.2014.09.001>
- Yin, W., Qi, X., Zhang, Y., Sheng, J., Xu, Z., Tao, S., Xie, X., Li, X., Zhang, C., 2016. Advantages of pure platelet-rich plasma compared with leukocyte- and platelet-rich plasma in promoting repair of bone defects. *J. Transl. Med.* 14, 73. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0825-9>
- Yoon, K.-C., Jeong, I.-Y., Park, Y.-G., Yang, S.-Y., 2007. Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α Levels in Tears of Patients With Dry Eye Syndrome. *Cornea* 26, 431. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31803dcda2>
- You, T.-M., Choi, B.-H., Li, J., Jung, J.-H., Lee, H.-J., Lee, S.-H., Jeong, S.-M., 2007. The effect of platelet-rich plasma on bone healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: a pilot study in the dog tibia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 103, e8–e12. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.11.042>
- Yun, S., Ku, S.-K., Kwon, Y.-S., 2016. Adipose-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma synergistically ameliorate the surgical-induced osteoarthritis in Beagle dogs. *J. Orthop. Surg.* 11, 9. <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0342-9>
- Zamani, M., Yaghoubi, Y., Pour, A., Shakouri, K., Mehdizadeh Haqiqi, A., Pishgahi, A., Yousefi, M., 2019. Novel therapeutic approaches in utilizing platelet lysate in regenerative medicine: Are we ready for clinical use? *J. Cell. Physiol.* 234. <https://doi.org/10.1002/jcp.28496>
- Zhou, S., Sun, C., Huang, S., Wu, X., Zhao, Y., Pan, C., Wang, H., Liu, J., Li, Q., Kou, Y., 2018. Efficacy of Adjunctive Bioactive Materials in the Treatment of Periodontal Intrabony Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res. Int.* 2018, e8670832. <https://doi.org/10.1155/2018/8670832>

- Zhu, Y., Yuan, M., Meng, H.Y., Wang, A.Y., Guo, Q.Y., Wang, Y., Peng, J., 2013. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage* 21, 1627–1637. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.07.017>
- Zubin, E., Conti, V., Leonardi, F., Zanichelli, S., Ramoni, R., Grolli, S., 2015. Regenerative therapy for the management of a large skin wound in a dog. *Clin. Case Rep.* 3, 598–603. <https://doi.org/10.1002/ccr3.253>

Laetitia DEROEUX

**L'utilisation des produits dérivés du sang en médecine régénérative vétérinaire
The Use of Blood Derivatives in Veterinary Regenerative Medicine**

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 25 Juin 2024

RESUME

Ce travail bibliographique actualise les données de la littérature sur l'utilisation croissante des produits dérivés du sang en médecine régénérative vétérinaire. En tirant parti de leur riche contenu en facteurs de croissance et cytokines pour influencer la réparation tissulaire et moduler l'inflammation, ces substances sont de plus en plus employées dans divers domaines, tels que l'ophtalmologie, la gestion de l'arthrose, le traitement des plaies ou encore lors d'interventions de chirurgie maxillo-faciales.

Bien que ces produits connaissent une popularité croissante, leur compréhension reste partielle et leur efficacité encore discutée. Ce travail vise ainsi à clarifier les caractéristiques de ces dérivés, à les différencier les uns des autres, à détailler leurs procédés de fabrication, et à préciser leur classification. Il s'efforce également à évaluer leur efficacité en confrontant les difficultés dues à l'hétérogénéité des protocoles de préparation et à un manque de recommandations précises et consensuelles, des problèmes exacerbés par des termes souvent imprécis et sources de confusion.

Afin d'avoir des données solides concernant leur efficacité et donc améliorer les traitements médicaux et exploiter pleinement le potentiel thérapeutique de ces produits, il serait, dans le futur, crucial et essentiel d'encadrer plus précisément leurs appellations, de standardiser et normaliser les méthodes de réparation et d'établir des directives précises.

MOTS CLES :

- Sang
- Médecine régénérative
- Plasma Riche en Plaquettes
- Carnivore domestique
- Biothérapie
- Dérivé sanguin

DATE DE SOUTENANCE : 25 Juin 2024